

Einfluss der zervikalen Schlingenkonisation auf Schwangerschaft und Geburt

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von

Elisabeth Skusa

geboren am 25.12.1986 in Meerane

Gutachter

1. Prof. Dr. Ingo Runnebaum, UK Jena
2. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, UK Jena
3. Prof. Dr. Peter Hillemanns, MH Hannover

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2015

Abkürzungsverzeichnis

AIS	A mnioninfektionss syndrom
AWMF	A rbeitsgemeinschaft der W issenschaftlichen M edizinischen F achgesellschaften
CIN	C ervikale (Zervikale) intraepitheliale N eoplasie
CIS	C arcinoma in situ
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C -reaktives P rotein
CTG	C ardiotocography
DGGG	D eutsche G esellschaft für G ynäkologie und G eburtshilfe
EUG	e xtrauterine G ravidität
FFN	f etales F ibronektin
FIGO	F édération Internationale de G ynécologie et d' O bstétrique
GBS	G roup B S treptococcus
GEKID	G esellschaft der e pidemiologischen K rebsregister in D eutschland
HELLP	h emolysis, e levated liver enzyme levels, l ow p latelet count
HLA	H umane L eukozyten- A ntigene
HIV	H umaner I mmundefizienz V irus
HPV	H umane P apillomaviren
HSV2	H erpes S implex V irus 2
IGFBP-1	I nsulin-like g rowth f actor- b inding p rotein- 1
IL-10	I nterleukin- 10
IUGR	i ntrauterine g rowth r etardation
IVF	I n- v itro- F ertilisation
KG	K ontroll g ruppe bzw. Vergleichsgruppe
LBW	l ow b irth w eight
LEEP	l oop e lectrosurgical e xcision p rocedure
LGA	l arge for g estational a ge
LJ	L ebens j ahr

LLETZ	large loop e xcision of the t ransformation z one
N	Anzahl
NO	Nitrogen monoxide
OP	O peration
OR	O dds R atio
p	Signifikanz
PAMG-1	p lazentales a lpha- M ikro g lobulin- 1
Pap	P ap anicolaou , George Nicolas (griechischer Arzt)
PCR	p olymerase c hain r eaction (Polymerasekettenreaktion)
p. m.	p ost m enstruationem
PROM	p remature r upture o f m embranes
pPROM	p reterm p remature r upture o f m embranes
RDS	R espiratorisches D istress S yndrom
RKI	R obert K och-Institut
SG	S ti u di e n g ruppe
SGA	s mall for g estational a ge
SS	S chwangerschaft
SSW	S chwangerschafts w oche
STIKO	S tändige I mpf k ommission
TNM	T umor N odes M etastasen
UFK	U niversitäts f rauen k linik
vBS	v orzeitiger B lasens s prung
VLBW	v ery low b irth w eight
VVLBW	v ery v ery low b irth w eight
vWT	v orzeitige W ehentätigkeit
ZI	Z ervixinsuffizienz
Z. n.	Z ustand n ach
95 %-CI	95-prozentiges Konfidenzintervall (confidence interval)

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Zusammenfassung</u>	1
2.	<u>Einleitung</u>	3
2.1.	Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)	3
2.1.1.	Definition und Entstehung der CIN	3
2.1.2.	Risikofaktoren für die CIN	4
2.1.3.	Epidemiologie der CIN	7
2.1.4.	Diagnostik der CIN	8
2.1.5.	Therapie der CIN und Ansätze der Prävention	10
2.2.	Frühgeburt	13
2.2.1.	Definition und Epidemiologie	13
2.2.2.	Pathogenese der Frühgeburt	14
2.2.3.	Klinische Anzeichen der drohenden Frühgeburt	17
2.2.4.	Diagnostik bei drohender Frühgeburt	18
2.2.5.	Therapie der drohenden Frühgeburt und präventive Maßnahmen	20
3.	<u>Ziele der Arbeit</u>	23
4.	<u>Patienten und Methoden</u>	24
4.1.	Patientinnen	24
4.2.	Schlingenkonisation	28
4.3.	Datenerhebung	30
4.4.	Statistik	31

5.	<u>Ergebnisse</u>	33
5.1.	Schlingenkonisation	33
5.1.1.	Histologie des Gewebekonus	33
5.1.2.	Operateure	34
5.1.3.	Komplikationen bei der Schlingenkonisation	34
5.1.4.	Altersverteilung bei der Konisation	35
5.2.	Schwangerschaft und Geburt	36
5.2.1.	Mütterliche Vorerkrankungen	36
5.2.2.	Komplikationen in der Schwangerschaft	38
5.2.2.1.	Zervixinsuffizienz	40
5.2.2.2.	Vorzeitige Wehentätigkeit	41
5.2.2.3.	Vorzeitiger Blasensprung	42
5.2.3.	Geburtskomplikationen	43
5.2.4.	Risikofaktoren für eine Frühgeburt	44
5.2.4.1.	Infektionen in der Schwangerschaft	47
5.2.4.2.	Raucherstatus	48
5.2.4.3.	Weitere Risikofaktoren für eine Frühgeburt	49
5.2.4.4.	Schlingenkonisation	51
5.2.4.5.	Binär logistische Regression der Risikofaktoren	53
5.2.5.	Entbindungszeitpunkt	55
5.2.6.	Geburtsgewicht	57
5.2.7.	Entbindungsmodus	59
5.2.8.	Subgruppe Frühgeborene	60
5.2.8.1.	Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf	60
5.2.8.2.	Ursachen der Frühgeburt	61
5.2.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
6.	<u>Diskussion</u>	64
6.1.	Schlingenkonisation	64

6.2.	Schwangerschaft und Geburt	66
6.2.1.	Bekannte Risikofaktoren	66
6.2.2.	Schlingenkonisation - ein weiterer Risikofaktor?	71
6.2.3.	Komplikationen in der Schwangerschaft	73
6.2.3.1.	Zervixinsuffizienz	74
6.2.3.2.	Vorzeitige Wehentätigkeit	76
6.2.3.3.	Vorzeitiger Blasensprung	76
6.2.4.	Geburtskomplikationen	77
6.2.5.	Entbindungszeitpunkt	77
6.2.6.	Geburtsgewicht	83
6.2.7.	Entbindungsmodus	84
6.2.8.	Subgruppe Frühgeborene	85
6.3.	Diskussion der Methoden	86
6.3.1.	Datenerhebung	86
6.3.2.	Kollektivbildung	87
7.	<u>Schlussfolgerung</u>	89
8.	<u>Literatur- und Quellenverzeichnis</u>	91
9.	<u>Anhang</u>	111
9.1.	Fragebogen	111
9.2.	Ausführliche Tabellen zum Material-, Ergebnis-, Diskussionsteil	113
9.3.	Lebenslauf	115
9.4.	Danksagung	116
9.5.	Ehrenwörtliche Erklärung	117

1. Zusammenfassung

Bei einer geschätzten Inzidenz für höhergradige Dysplasien von 300.000 Frauen pro Jahr in Deutschland zeigt sich, wie gegenwärtig das Thema der CIN ist. Als Therapie der Wahl einer schwergradigen CIN wird nach strenger Indikationsstellung eine Konisation durchgeführt. Auch wenn die gewebeschonendere LEEP (loop electrosurgical excision procedure) die klassische Messerkonisation zum Teil abgelöst hat, stellt auch sie einen operativen Eingriff am Gebärmutterhals mit möglichen Komplikationen dar. Für junge Frauen mit bestehendem Kinderwunsch ergeben sich durch die Gewebeentnahme viele Fragen nach möglichen Langzeitfolgen für eine Gravidität. In der Literatur präsentiert sich für die LEEP und deren Einfluss auf Schwangerschaft bzw. Geburt aktuell ein widersprüchliches Bild.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Studie retrospektiv 938 Frauen untersucht, die in den Jahren 2002 bis 2013 eine Schlingenkonisation an der Universitätsfrauenklinik Jena erhielten. Die Studiengruppe umfasst 66 Fälle von Einlingsschwangerschaften, die nach der LEEP eingetreten sind. Um die Konsequenzen des operativen Einflusses herauszuarbeiten, wurden 122 Graviditäten gegenübergestellt, die zeitlich vor der Schlingenkonisation lagen. Die Geburten fanden in der UFK Jena und regionalen Krankenhäusern statt. Deshalb wurden die notwendigen Informationen zum Schwangerschaftsverlauf und der Entbindung mittels eines selbsterstellten Fragebogens oder der Krankenakte erhoben.

Neben dem Geburtsgewicht sowie der Schwangerschaftswoche wurden der Entbindungsmodus und verschiedene Schwangerschaftskomplikationen abgefragt, um die Auswirkungen der LEEP zu untersuchen. Außerdem analysierten wir das Zeitintervall zwischen Operation und Entbindung im Zusammenhang mit dem Entbindungszeitpunkt.

Eine allgemeine Steigerung der Schwangerschaftskomplikationen konnte durch die Schlingenkonisation nicht beobachtet werden (51,5 vs. 52,5 %; $p=1,000$; $OR=0,963$; 95 %-CI [0,529-1,753]). Die Komplikationen pro Schwangerschaft unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,693$). Auch für die differenzierte Gegenüberstellung hinsichtlich vorzeitiger Wehentätigkeit (13,6 vs. 15,6 %; $p=0,832$) und vorzeitigem Blasensprung (16,7 vs. 13,1 %; $p=0,520$)

ließ sich keine signifikante Diskrepanz zwischen den Kollektiven nachweisen. Die Zervixinsuffizienz trat nach der LEEP jedoch signifikant häufiger auf (16,7 vs. 5,7 %; $p=0,020$).

Im Hinblick auf die Geburtskomplikationen fanden sich ebenfalls keine signifikanten Gruppendifferenzen - sowohl allgemein (42,4 vs. 47,5 %; $p=0,542$) als auch für den Geburtsstillstand im Speziellen (15,2 vs. 13,1 %; $p=0,825$).

Die Analyse, ob sich zwischen den Früh- und Reifgeborenen ein Unterschied im zeitlichen Abstand der LEEP zur Geburt ergibt, erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,444$).

Ebenfalls existierte keine signifikante Abweichung bei dem Geburtsgewicht (3281 ± 575 vs. 3266 ± 501 g; $p=0,857$).

Sowohl der mittlere Geburtszeitpunkt als auch der Median lag für beide Gruppen in der laufenden 40. SSW ($p=0,103$). Aus den Daten ergab sich für die Studiengruppe eine Frühgeburtsrate von 15,2 % (10 von 66) und in der Kontrollgruppe von 7,4 % (9 von 122). Ein signifikanter Beleg für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko nach einer Schlingenkonisation fand sich nicht ($p=0,127$; OR=2,242; 95 %-CI [0,862-5,831]).

In der binär logistischen Regression reduzierte sich die Odds Ratio von dem 2,2fach erhöhten Frühgeburtsrisiko nach der LEEP ohne Adjustierung auf das 1,7fache unter Einbeziehung des Altersrisikos bzw. das 1,2fache nach Einschluss von Alter und Zervixinsuffizienz.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der Studiengruppe ein höherer Anteil an operativen Entbindungen; die Differenz zwischen den Kollektiven war signifikant (35,4 vs. 14,8 %; $p=0,002$; OR=3,164; 95 %-CI [1,550-6,457]).

Die Schwierigkeit dieser Analyse liegt in dem komplexen Netz aus Risikofaktoren, die auf die Frühgeburtenrate Einfluss haben. Als Vergleichsgruppe wurde nicht die geburtshilfliche Allgemeinpopulation eingesetzt, sondern Frauen, die sich *nach* der Gravidität einer Konisation unterzogen haben. Der Hintergrund ist die Minimierung gruppencharakteristischer Merkmale, welche möglicherweise die Frühgeburtslichkeit unabhängig von dem operativen Eingriff beeinflussen.

Da die vorliegende Studie nur eine begrenzte Fallzahl einschließt, empfehlen sich weitere Analysen mit dieser Vergleichsgruppenkonstellation, um eine endgültige Entscheidung hinsichtlich der geburtshilflichen Langzeitfolgen nach einer - wenn auch schonenden - LEEP treffen zu können.

2. Einleitung

Vor allem junge Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind von Zervixdysplasien betroffen. Für sie können sich aus einem operativen Eingriff an der Zervix potentielle Nachteile hinsichtlich einer erhöhten Frühgeburtlichkeit bei nachfolgenden Schwangerschaften ergeben. Die klassische Messerkonisation wurde dazu umfangreich ausgewertet. Über diesbezügliche Risiken bei einer Schlingenkonisation liegen bislang deutlich weniger Daten vor. Deshalb soll in dieser Arbeit die Bedeutung bzw. das mit der Operation verbundene Risiko der LEEP für nachfolgende Graviditäten erörtert werden.

2.1. Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

2.1.1. Definition und Entstehung der CIN

Unter zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) versteht man präkanzeröse Veränderungen an der Zervix uteri. Diese entstehen vor allem im Bereich der Transformationszone, der Übergangszone zwischen dem Zylinderepithel der Endozervix und dem unverhornten Plattenepithel der Ektozervix. Abhängig vom Lebensalter zeigt sich die Transformationszone als Prädispositionsstelle für die Dysplasien endo- oder ektozervikal. So befindet sich der Übergang während der Geschlechtsreife eher an der Portiooberfläche und verlagert sich mit zunehmendem Alter (unter dem veränderten Verhältnis der Sexualhormone) nach innen in den Gebärmutterhals. Dies hat in Bezug auf die Lokalisation der möglichen Neoplasie und so für die erforderliche Tiefe der Konisation klinische Relevanz.

Zur Klassifikation der zervikalen Dysplasien existieren verschiedene Nomenklaturen (siehe *Tab. 1*).

Histologisch kennzeichnet eine verstärkte basale Epithelproliferation mit wenigen Mitosen und Kernatypien in den Superfizialzellen die leichte Dysplasie (CIN I). Bei CIN II-Läsionen zeigen sich neben einer deutlich verbreiterten Basalschicht eine gesteigerte Zahl an Mitosen und Kern- sowie Zellatypien bis in die tieferen Schichten. Sind alle Zellen von den atypischen Veränderungen betroffen, spricht man von einer schweren Dysplasie (CIN III) und von Carcinoma in situ (CIS), falls

die Epithelschichtung schon nicht mehr zu erkennen ist. Da letztere Unterscheidung klinisch oft schwierig ist, sind diese beiden Formen unter CIN III zusammengefasst. Bedeutsam ist aber, dass die Basalmembran noch intakt ist. Somit können die Abgrenzung zum Zervixkarzinom und der Ausschluss einer Metastasierung erfolgen.

Tabelle 1 Überblick über die Klassifikationen der zervikalen Neoplasien (nach Hillemanns und Dannecker 2004)

	WHO-Nomenklatur	Bethesda-Kriterien (Zytologie/Histologie)
CIN I	leichte Dysplasie	low-grade SIL
CIN II	mäßige Dysplasie	high-grade SIL (SIL = squamous intraepithelial lesion)
CIN III	schwere Dysplasie Carcinoma in situ	

Bei CIN I und II kommt es in vielen Fällen zur Spontanremission. Im Gegensatz dazu sind CIN III- oder CIS-Veränderungen als obligate Präkanzerosen zu sehen, da sie sich ohne Therapie zum Zervixkarzinom entwickeln können (Schiffman et al. 2007). Die verschiedenen Entwicklungstendenzen der Dysplasien zeigt die *Tabelle 2*.

Tabelle 2 Natürlicher Verlauf der Zervixneoplasien (Ostör 1993)

Schweregrad	Regressionsrate	Persistenzrate	Progressionsrate
CIN I	57 %	32 %	zum CIS 11 %
CIN II	43 %	35 %	zum CIS 22 %
CIN III (CIS)	32 %	56 %	Invasion 12 %

2.1.2. Risikofaktoren für die CIN

Als unabhängiger Hauptrisikofaktor gilt eine Infektion mit den Humanen Papillomaviren (HPV), die in eine Hoch- und eine Niedrig-Risikogruppe eingeteilt werden. Zu den häufigsten High-risk-Formen gehören die Genotypen 16 und 18; diese gelten als kanzerogen in Bezug auf Zervixtumore. Sie sollen für über 70 % der Zervixkarzinome und für mehr als 50 % der CIN III-Läsionen verantwortlich sein (Howell-Jones et al. 2010, Schiffman et al. 2007). Im Gegensatz dazu begünstigen Ver-

treter der Low-risk-Gruppe, wie HPV 6 und 11, die Entstehung von anogenitalen Kondylomen (Breitenecker 2009).

Die Prävalenz der HPV-Infektion ist stark altersabhängig, weshalb sich Zahlen zwischen 5 und 25 % ergeben, wobei der Häufigkeitsgipfel um das 20. Lebensjahr zu finden ist (Burchell et al. 2006). Im Laufe ihres Lebens infizieren sich viele Frauen, wenn auch zum Teil nur temporär, mit HPV (Brown et al. 2005). Der mit zunehmendem Alter auftretende Prävalenzabfall wird mit einer rückläufigen Exposition, hormonellen Veränderungen und einer entstehenden Immunität im Alter erklärt (Schneider et al. 2001).

Zytologische Veränderungen zeigen sich allerdings nur bei 3 % der HPV-positiven Frauen (Breitenecker 2009).

Warum sich diese Viren gerade im Bereich von Transformationszonen ansiedeln, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. So findet man HPV neben der Zervix auch an anderen Stellen des Körpers, wie z. B. Anus und Oropharynx, an denen ein Epithel in ein anderes übergeht (Schiffman et al. 2007).

Persistiert die Infektion über einen längeren Zeitraum, sinkt die Rückbildungswahrscheinlichkeit und das Risiko der Entwicklung einer Präkanzerose steigt. So bilden sich 91 % der Infektionen innerhalb von zwei Jahren zurück. Das Weiterbestehen einer Infektion um sechs Monate steigt von 37 % der Fälle bei Neuinfektion auf 65 % bei bereits 18 Monate persistierendem Virusnachweis an (Plummer et al. 2007).

Die Entwicklung eines Karzinoms verläuft über 4 Stufen:

1. Infektion mit dem HP-Virus
2. Persistenz der viralen Infektion
3. Progression der infizierten Zelllinien zu Präkanzerosen
4. Entwicklung eines invasiven Tumors.

Bei 99,7 % der Zervixkarzinome sind HP-Viren nachweisbar, sodass die Infektion als Voraussetzung der Kanzerogenese gilt (Walboomers et al. 1999).

Im Zusammenhang mit der HPV-Infektion existieren weitere Risikofaktoren, die eine Persistenz der Viren und damit die Entwicklung einer Dysplasie begünstigen (siehe Abb. 1).

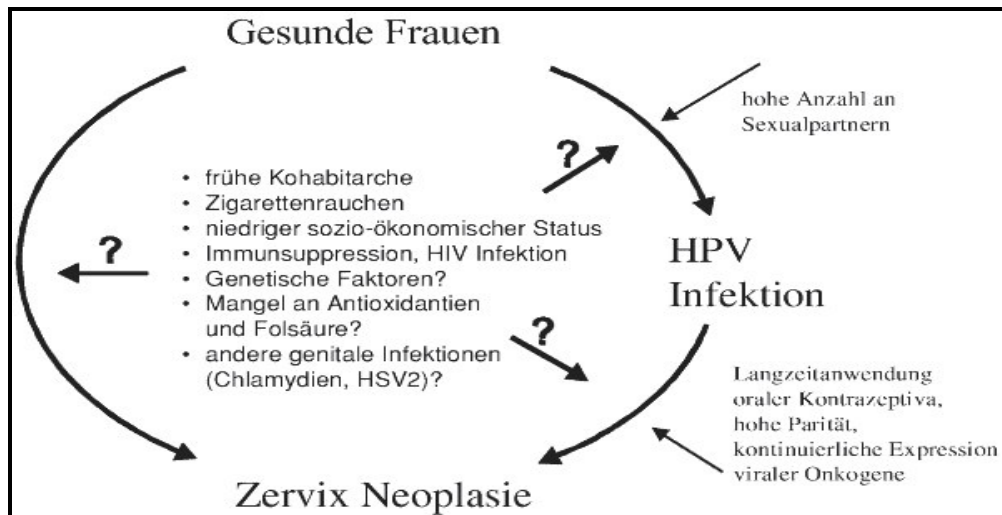


Abb. 1 Risikofaktoren und ihr Wirkungspunkt bei der anogenitalen Karzinogenese (Schneider et al. 2001)

An erster Stelle der Begleitfaktoren steht der Tabakkonsum, der abhängig von der konsumierten Dosis die Inzidenz von CIN III und dem Zervixkarzinom vom Plattenepitheltyp erhöht (Berrington de González et al. 2004, Collins et al. 2010). Als mögliche Ursache vermutet man die hohen Konzentrationen der im Tabak enthaltenen Kanzerogene im zervikalen Mucus von Raucherinnen (Sarian et al. 2009).

Weiterhin gelten ein früher Beginn des Geschlechtsverkehrs, Promiskuität, ein niedriger sozioökonomischer Status und eine schlechte Genitalhygiene als förderlich. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Risiko bei einer frühen Kohabitarche erhöht ist, weil die Transformationszone für HPV vulnerabler ist als im höheren Lebensalter (Reich 2005). Bei dem ersten Geschlechtsverkehr vor dem 21. und besonders vor dem 17. Lebensjahr zeigt sich ein gesteigertes Risiko einer späteren Karzinomentwicklung (Berrington de González et al. 2004).

Das Risiko einer akuten HPV-Infektion steigt von 17 % bei einem Sexualpartner auf 83 % nach dem Verkehr mit fünf Männern (Reich 2005).

Auch Koinfektionen mit anderen Erregern, wie Chlamydia trachomatis und Herpes Simplex Virus-2, fördern das Fortbestehen einer HPV-Infektion und im weiteren Verlauf die Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms am Gebärmutterhals (Smith et al. 2002a, Madeleine et al. 2007, Smith et al. 2002b).

Außerdem existieren weitere Kofaktoren, die bei vorliegender HPV-Infektion die Kanzerogenese fördern, aber als Einzelursache nicht ausreichend belegt sind. Orale Kontrazeptiva über 5 Jahre angewendet und noch deutlicher bei über 10

Jahren der Einnahme begünstigen die Ausbildung eines malignen Tumors an der Zervix (Appleby et al. 2007, Smith et al. 2002a).

Sowohl eine einseitige Ernährung mit Karotin-, Folsäure-, Vitamin E- und Vitamin C-Mangel, als auch ein Immundefizit, z. B. bei Aids, lassen sich als weitere Punkte anführen (Schneider et al. 2001).

Für das familiäre Auftreten des Gebärmutterhalskrebses werden genetische Faktoren verantwortlich gemacht. So besteht beim Nachweis bestimmter HLA-Typen (DRB1-0401, DRB1-1501) ein erhöhtes Risiko. Einige Allele (DRB1-1301) scheinen mit einem protektiven Effekt assoziiert zu sein (Castro et al. 2009).

2.1.3. Epidemiologie der CIN

Die Inzidenz für das Zervixkarzinom lag in Deutschland im Jahr 2010 bei 11,2/100.000 Frauen. Im selben Jahr verstarben 1524 Patientinnen an der Diagnose Gebärmutterhalskrebs. Damit sind die Zahlen wie in den vorherigen Jahren weiter rückläufig (RKI und GEKID 2013).

Die Neuerkrankungsrate an einer CIN ist im Vergleich zu der des invasiven Karzinoms um das 100fache höher und somit dürfte sich die Inzidenz der schwergradigen Zervixdysplasien auf ca. 1 % (300.000 Frauen pro Jahr) belaufen (Schneider et al. 2001).

Während die Inzidenz für Gebärmutterhalskrebs abfällt, scheint es bei den zervikalen Neoplasien einen signifikanten Häufigkeitsanstieg zu geben. Denn bei österreichischen Frauen in der Altersgruppe 21 bis 30 nahm die Inzidenz von 1985-1989 im Vergleich zu 1980-1984 um das 3,5fache zu (Kainz et al. 1995).

Nach den Daten des Robert Koch-Instituts erkrankten die meisten Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr am Zervixkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 Jahren. Die Frauen, bei denen ein in-situ-Karzinom diagnostiziert wird, sind im Mittel erst 34 Jahre alt (RKI und GEKID 2013).

Der lange Zeitraum zwischen dem Auftreten der Krebsvorstufe und der Entwicklung des invasiven Zervixkarzinoms ist für die Früherkennung und Therapie von großer Bedeutung. Die Entstehung fortgeschrittener Tumore kann dadurch vermieden werden.

2.1.4. Diagnostik der CIN

Durch die relativ lange präklinische Phase eignet sich das Zervixkarzinom gut für die Krebsvorsorgeuntersuchung, die in Deutschland am Gebärmutterhals seit 1971 durchgeführt wird. Wichtig für den Erfolg der Früherkennung ist eine regelmäßige Teilnahme. Untersuchungen belegen allerdings, dass nur 46 % der weiblichen Bevölkerung älter als 19 Jahre das Angebot jedes Jahr wahrnehmen. Im 3-Jahresintervall sind es 80 % der Zielgruppe (Schenck und von Karsa 2000). Zu den Mindestanforderungen gehört ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich unter Spiegeleinstellung ein gezielter zytologischer Abstrich von der Portiooberfläche und aus dem Zervixkanal (AWMF 015/027 2008).

In Deutschland erfolgen jährlich 16,5 Millionen Zellabstriche mittels Tupfer oder Bürste (Breitenecker 2009). Nach der Fixierung der zytologischen Probe auf einem Objektträger und der Anfärbung nach Papanicolaou erfolgt die mikroskopische Beurteilung mittels der Münchner Nomenklatur II (*Tab. 3*).

Für höhergradige Dysplasien (CIN II und III) beträgt die Sensitivität des einmaligen zytologischen Abstriches 55,4 % und die Spezifität 96,8 % (Mayrand et al. 2007). Das heißt, fast die Hälfte der höhergradigen Zellveränderungen wird nicht als auffällig erkannt und 3 von 100 nicht gefährdeten Frauen erhalten ein auffälliges Abstrichergebnis.

Falsch-negative Ergebnisse resultieren in ca. 65 % der Fälle aus Fehlern bei der Entnahme, dem Ausstrich oder der Fixierung der Probe. In einem Drittel der Ergebnisse sind Fehler bei der Auswertung und Interpretation ursächlich (Hillemanns und Dannecker 2004). Eine Reduktion der Fehler und Lesezeit pro Zytologie scheint durch den Einsatz der computerassistierten Auswertung und der Dünnschichtzytologie möglich (Davey et al. 2007a, Davey et al. 2007b).

Erste Ergebnisse aus der Rheinland-Saar-Studie versprechen eine Steigerung der Sensitivität mittels ThinPrep® Imaging System ohne Verlust der Spezifität (Ikenberg et al. 2011). Da eine deutliche Überlegenheit der Dünnschichtzytologie gegenüber dem konventionellen Abstrich bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, erfolgt bisher keine Kostenübernahme für gesetzlich Versicherte (Coste et al. 2003, Davey et al. 2006, Arbyn et al. 2008, Ronco et al. 2007).

Tabelle 3 Bewertung des Pap-Tests nach Münchner Klassifikation II und Empfehlung für das weitere Vorgehen (nach Hillemanns und Dannecker 2004)

Pap-Test	zytologischer Befund	vermuteter histologischer Befund	empfohlenes Vorgehen
I	normales Zellbild, altersentsprechend	Normal	ggf. zytologische Kontrolle
II	entzündliche Veränderungen, Degeneration, Metaplasie, Hyper- und Parakeratosen		
III	<u>unklarer Befund:</u> schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen oder auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen		kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung je nach klinischem Befund
III D	leichte bis mäßige Dysplasie	CIN 1/2	kolposkopisch-zytologische Kontrolle in 3 Monaten
IV A	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN 3	kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
IV B	schwere Dysplasie oder CIS, invasives Karzinom nicht auszuschließen	CIN 3 (CIS, evtl. Karzinom)	
V	Zellen eines malignen Tumors	invasives Karzinom	

Zur genauen Abklärung des Befundes sind in einigen Fällen weiterführende diagnostische Schritte wie Kolposkopie, Knipsbiopsien oder eine HPV-Testung nötig bzw. ergänzend empfehlenswert.

Auch wenn die Erhebung eines Kolposkopiebefundes im primären Screening keinen signifikanten Vorteil zeigt, ist sie als Differentialkolposkopie mit Biopsie bei Auffälligkeiten als zweite Stufe für das weitere Vorgehen von großer Bedeutung (Kyrgiou et al. 2006b). Denn im Vergleich zu einer diagnostischen Konisation ist die Knipsbiopsie weniger invasiv und senkt bei negativer Histologie die Zahl unnötiger Konisationen (Hillemanns und Dannecker 2004). Vergrößert durch ein Kolposkop erfolgt die Beurteilung der Transformationszone mit 5%iger Essiglösung und der Schillerschen Jodprobe anhand der kolposkopischen Nomenklatur Rio 2011. Indiziert ist die Kolposkopie bei einem auffälligen Pap IIID, IVA, IVB und/oder HPV-Nachweis (AWMF 015/027 2008).

Da bei nahezu 100 % aller Zervixkarzinome HP-Viren nachgewiesen werden, ist

der HPV-Test ein plausibler Ansatzpunkt für die Diagnostik (Walboomers et al. 1999). Die HPV-DNA wird mittels Hybrid-Capture-2-Assay (HC2) oder PCR nachgewiesen. Der im Screening meist eingesetzte HC-2-Test erkennt eine Gruppe von 13 Hoch- und 5 Niedrigrisikotypen; mit der PCR ist eine detailliertere Typisierung möglich (Breitenecker 2009, Schneider et al. 2001). Mit höherer Sensitivität (94,6 %), aber einer niedrigeren Spezifität (94,1 %) als die traditionelle Zytologie werden hochgradige Präkanzerosen und Karzinome detektiert (Mayrand et al. 2007, Ronco et al. 2010). In der Altersgruppe von 25-34 Jahren zeigt der HPV-Test für die Spezifität deutlich niedrigere Werte um 84 % (Leinonen et al. 2009). Daher wird der alleinige HPV-Test für das Primärscreening vor dem 30. Lebensjahr nicht empfohlen (AWMF 015/027 2008). Denn problematisch ist, dass sich der Prävalenz-Peak bei den transienten Infektionen ebenfalls zwischen dem 18. und dem 30. Lebensjahr befindet (Stanley 2010).

Eingesetzt wird der HPV-Test aktuell (nach AWMF 015/027 2008):

- bei zytologischen Auffälligkeiten (Pap IIw, III) oder erstmaligem Pap IIID
- 6 bzw. 12 Monate postoperativ zum Ausschluss neoplastischer Residuen
- bei kolposkopischen Auffälligkeiten oder nicht einstellbarer Portio.

2.1.5. Therapie der CIN und Ansätze der Prävention

In Deutschland unterziehen sich jährlich 330 pro 100.000 Frauen (0,3 %) einer Konisation, wie sich aus den Daten der Techniker Krankenkasse von 2006 ableiten lässt (Mühlhauser und Filz 2008).

Die radikale Therapie der CIN mittels Hysterektomie und die routinemäßige Durchführung der Konisation bei auffälliger Zytologie hat man heutzutage deutlich reduziert. Laut Leitlinie wird das nachfolgende Vorgehen empfohlen (AWMF 015/027 2008).

Bei CIN I auf der Ektozervix sollte eine regelmäßige Verlaufskontrolle im Abstand von 6 Monaten erfolgen. Ein konservatives Vorgehen ist bis zu 24 Monate möglich. Bei endozervikaler Ausbreitung wäre eine Konisation abzuwägen.

Liegt eine CIN II-Läsion vor, empfiehlt sich eine kolposkopisch-zytologische Kontrolle nach 6 Monaten. Persistiert die mäßige Dysplasie länger als 1 Jahr erfolgt die Therapie wie bei CIN III.

Wird eine CIN III histologisch nachgewiesen, ist eine therapeutische Konisation

anzustreben. Ein konservatives Management sollte den Fällen mit gleichzeitiger Schwangerschaft vorbehalten bleiben.

Bei noch bestehendem Kinderwunsch der Patientin kommt auch bei einem mikro-invasiven (nur mikroskopisch sichtbaren) Karzinom (FIGO Ia1 und Ia2) eine Konisation bzw. Trachelektomie in Kombination mit pelviner Lymphonodektomie als Therapie in Frage (Baltzer 2001, AWMF 032/033 2008).

Prinzipiell existieren drei verschiedene resektive Verfahren zur Gewebeentnahme an der Zervix:

- LEEP bzw. LLETZ mittels elektrischer Hochfrequenz-Schlinge
- Konusgewinnung mit einem CO₂-Laser
- Messerkonisation mit Hilfe eines Skalpells.

Die Komplikationsrate wird bei der Konisation mit 4-5 % angegeben (BQS 2009a). Mögliche Probleme sind Verletzungen von Uterus, Vagina, Nachbarorganen, intraoperative Blutung, zeitige sowie späte postoperative Blutung, Hämatometra, Schmerzen und Infektionen (BQS 2009a).

In der Vergangenheit wurde zur Blutstillung und Adaption der Wundränder bei der Messerkonisation die Sturmdorfnaht angewandt. Laut Leitlinie ist diese Naht obsolet, da die Wundflächen nach innen rotiert werden und somit bei Nachuntersuchungen nicht ausreichend beurteilbar sind (AWMF 032/033 2008).

Perioperativ kommt es bei der Schlingenkonisation seltener zu Komplikationen als bei der Messerkonisation (5-6 % versus 11-21 %) bei vergleichbarem Erfolg und Sicherheit (Hillemanns et al. 2000, Oyesanya et al. 1993, Saidi et al. 1994). Die LEEP und die Laserkonisation zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate, aber die Konusgewinnung mit der Schlinge ist kosteneffizienter (Alvarez et al. 1994, Mathevet et al. 1994).

Die Schlingenkonisation ist eine sichere, gut tolerierte Therapie und hat sich in der Summe als die komplikationsärmste, schnellste sowie kostengünstigste Methode herauskristallisiert (Gunasekera et al. 1990, Alvarez et al. 1994, Saidi et al. 1994).

Als Spätfolge einer Konisation ist das Risiko für eine Zervixinsuffizienz oder Zervikalstenose signifikant erhöht (Suh-Burgmann et al. 2000, Nam et al. 2010) und Komplikationen bei einer nachfolgenden Gravidität sind denkbar.

Der Einfluss auf die Frühgeburtenrate wird kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen eine Steigerung durch eine vorangegangene Konisation (Armarnik et al. 2011, Jakobsson et al. 2009, Samson et al. 2005) und andere postulieren eine

Abhängigkeit von der Konus- bzw. Schlingengröße (Acharya et al 2005). Die Arbeitsgruppen um *Althuisius*, *Sadler* und *Werner* konnten keinen Zusammenhang zwischen Konisation und Frühgeburtlichkeit feststellen (Althuisius et al. 2001, Sadler et al. 2004, Werner et al. 2010). Eine erhöhte Komplikationsrate während der Gravidität und unter der Geburt sowie ein niedrigeres Geburtsgewicht werden beschrieben (Acharya et al. 2005, Samson et al. 2005).

Neben den resektiven stehen destruierende Verfahren, wie CO₂-Laservaporisation, Elektrokoagulation und Kryokoagulation, bei benignen und prätherapeutisch eindeutig histologisch niedrig klassifizierten Dysplasien zur Verfügung (AG-CPC 2008, Baltzer 2001). Bezüglich der Rezidivfreiheit sind sie den resektiven Verfahren unterlegen (Dey et al. 2002, Melnikow et al. 2009).

Als präventiver Ansatz für zervikale Präkanzerosen ist eine Vermeidung der HPV-Infektion zu sehen.

Die seit Ende 2006 in Deutschland mögliche Impfung gegen einige Subtypen des Humanen Papilloma-Virus wird im Rahmen der Primärprävention eingesetzt. Zugelassen sind zwei Impfstoffe - sie enthalten „virus-like-particles“ (VLPs), die aus dem Hauptkapsid L1 der Papillomaviren bestehen. Der bivalente Impfstoff Cervarix® ist gegen HPV 16 und 18 wirksam, das tetravalente Präparat Gardasil® immunisiert zusätzlich gegen die Subtypen HPV 6 und 11. Somit können durch die Impfung 70 % der CIN-Fälle vermieden werden (Gross et al. 2010).

Durch Kreuzprotektion und den in Entwicklung befindlichen Neunfach-Impfstoff scheint sich das durch die Impfung abgedeckte Wirkungsspektrum immer weiter zu verbreitern (Bosch et al. 2013, Hillemanns 2013).

Die Behandlung vorhandener HPV-Infektionen oder Präkanzerosen ist mittels der Impfung nicht möglich (Schiffman et al. 2007).

Laut STIKO ist die HPV-Impfung für Mädchen von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Aber auch ältere Frauen ohne bestehende HPV-Infektion profitieren von der Immunisierung, insbesondere nach bereits erfolgter operativer Therapie einer CIN (Joura et al. 2012).

Eine weitere Möglichkeit der Prävention ist die Verwendung von Kondomen. Sie können die Ansteckungsgefahr reduzieren, schützen aber nicht sicher vor einer HPV-Infektion, da nicht alle infizierten Hautpartien abgedeckt werden (Burchell et al. 2006, Winer et al. 2006).

2.2. Frühgeburt

Eine Frühgeburt ist in über 75 % der Fälle die Ursache der perinatalen Mortalität (Slattery und Morrison 2002). Die Zahl der Risikofaktoren sollte daher so gering wie möglich gehalten und eine vorzeitige Entbindung vermieden werden.

2.2.1. Definition und Epidemiologie

Erfolgt die Lebendgeburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem bzw. nach weniger als 259 Tagen p. m. unabhängig vom Geburtsgewicht, spricht man von einer Frühgeburt - wobei zusätzlich Subgruppen unterschieden werden (Abb. 2).

Extreme Frühgeborene	sehr frühe Frühgeborene	mäßig frühe Frühgeborene	späte Frühgeborene
28+0	32+0	34+0	37+0 SSW

Abb. 2 Subgruppen der Frühgeborenen nach der Schwangerschaftsdauer

Außerdem kann man nach dem Geburtsgewicht unterteilen in untergewichtiges (leichter als 2500 g, LBW), sehr untergewichtiges (< 1500 g, VLBW) sowie extrem untergewichtiges Neugeborenes (< 1000 g, VVLBW).

Da sehr frühe Frühgeborene in der 32. SSW p. m. rund 1500 g und extreme Frühchen in der 28. SSW p. m. unter 1000 g wiegen, sind beide Einteilungen vergleichbar. Bei der Differenzierung nach dem Gewicht ist zu berücksichtigen, dass in der Gruppe der LBW-Neugeborenen ein Drittel reif, aber untergewichtig geborene Kinder sind, die im engeren Sinne nicht zu den Frühchen gehören. Für diese Gruppe existiert der Begriff der Mangelgeborenen (SGA). Bei ihnen handelt es sich um Kinder, die nach der 37. SSW geboren sind und deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt (rund 2500 g).

Generell ergeben sich bei der Einordnung des Gewichtes in Abhängigkeit vom Gestationsalter die drei Gruppen hypo- (<10. Perzentile, SGA), normo- (10. bis 90. Perzentile) und hypertroph (>90. Perzentile, LGA).

Die Häufigkeit einer vorzeitigen Entbindung unterscheidet sich in verschiedenen Ländern deutlich. Liegt die Frühgeborenenrate in den USA bei 12-13 % und in Europa bei 6,3-11,4 %, so enden in Deutschland 8,8 % aller Schwangerschaften

vor der 37. SSW. Davon kommen 1,3 % aller Kinder vor der 32. SSW auf die Welt. Insgesamt zeigt sich eine Progredienz der Frühgeburtenhäufigkeit (Keller et al. 2010).

Für Risikogruppen (Frauen mit Zustand nach Frühgeburt, Raucherinnen usw.) finden sich deutlich höhere Zahlen (Voigt et al. 2009).

An der Universitätsfrauenklinik Jena lag die Frühgeburtenrate in den Jahren 2003 bis 2011 zwischen 11,9 % und 14,2 %, gemittelt bei 13,2 % (Abb. 3).

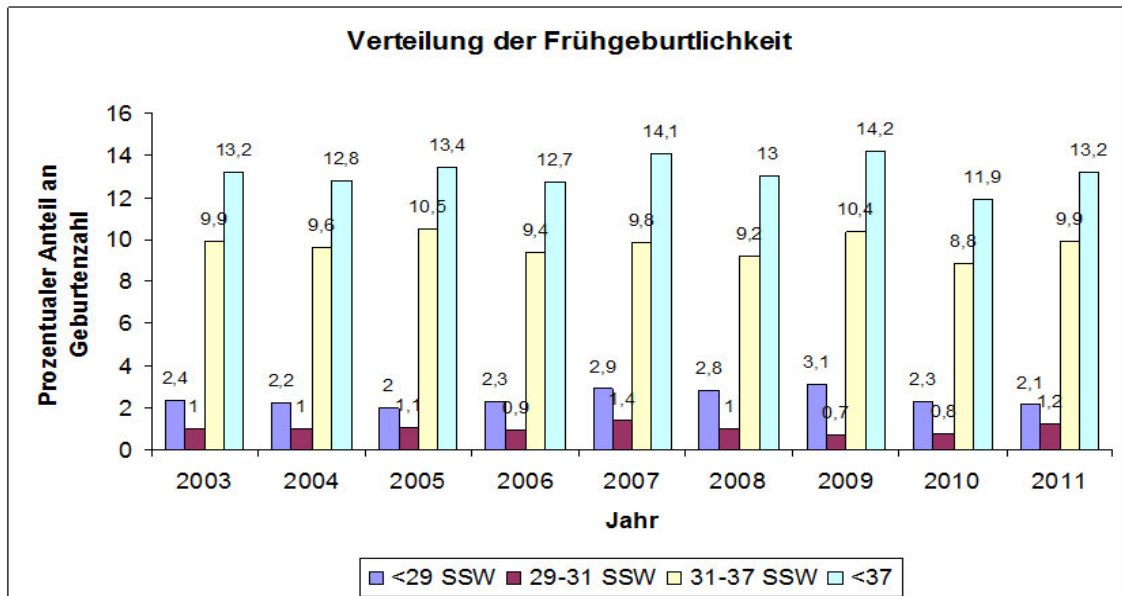


Abb. 3 Frühgeburtenrate der UFK Jena von 2003 bis 2011 (aus dem Geburtenregister der Universitätsfrauenklinik Jena)

Die epidemiologischen Zahlen für hypotrophe Neugeborene beliefen sich in Deutschland im Jahr 2008 auf 8,4 % und für hypotrophe Frühgeborene sogar auf 9,0 % (BQS 2009b).

2.2.2. Pathogenese der Frühgeburt

Oft ist die genaue Klärung der Frühgeburtsursache aufgrund einer multifaktoriellen Genese schwierig oder nicht möglich. Grundsätzlich eingeteilt werden kann in:

- induzierte Frühgeburt aufgrund mütterlicher oder kindlicher Indikation
- spontane Frühgeburt bei einem vorzeitigen Blasensprung
- spontane Frühgeburt bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit intakter Fruchtblase.

Die häufigste Ursache bilden mit 40-45 % vorzeitig auftretende Wehen bei intakter Fruchtblase. Medizinisch induzierte Geburtseinleitungen finden sich in 30-35 % der Fälle, wobei aus dem Kollektiv der Frühgeborenen vor der 32. SSW sogar bis zu 50 % dieser Gruppe zugeordnet werden. Ein vorzeitiger Blasensprung in Kombination mit vorzeitigen Wehen ist bei 25-30 % der Frauen ursächlich (Goldenberg et al. 2008).

Als Risikofaktoren bzw. Ursachen spielen sowohl mütterliche und fetale Erkrankungen als auch anamnestische sowie psychosoziale Faktoren eine bedeutende Rolle.

Das komplexe pathophysiologische System im weiblichen Körper und die genauen Auslösemechanismen für den Geburtsbeginn bzw. eine vorzeitige Wehentätigkeit sind bis heute nicht vollständig geklärt. Wie die oben genannten Risikofaktoren zu Geburtsbestrebungen vor der 37+0. SSW führen, wird anhand der bekannten Vorgänge in der *Abbildung 4* gezeigt.

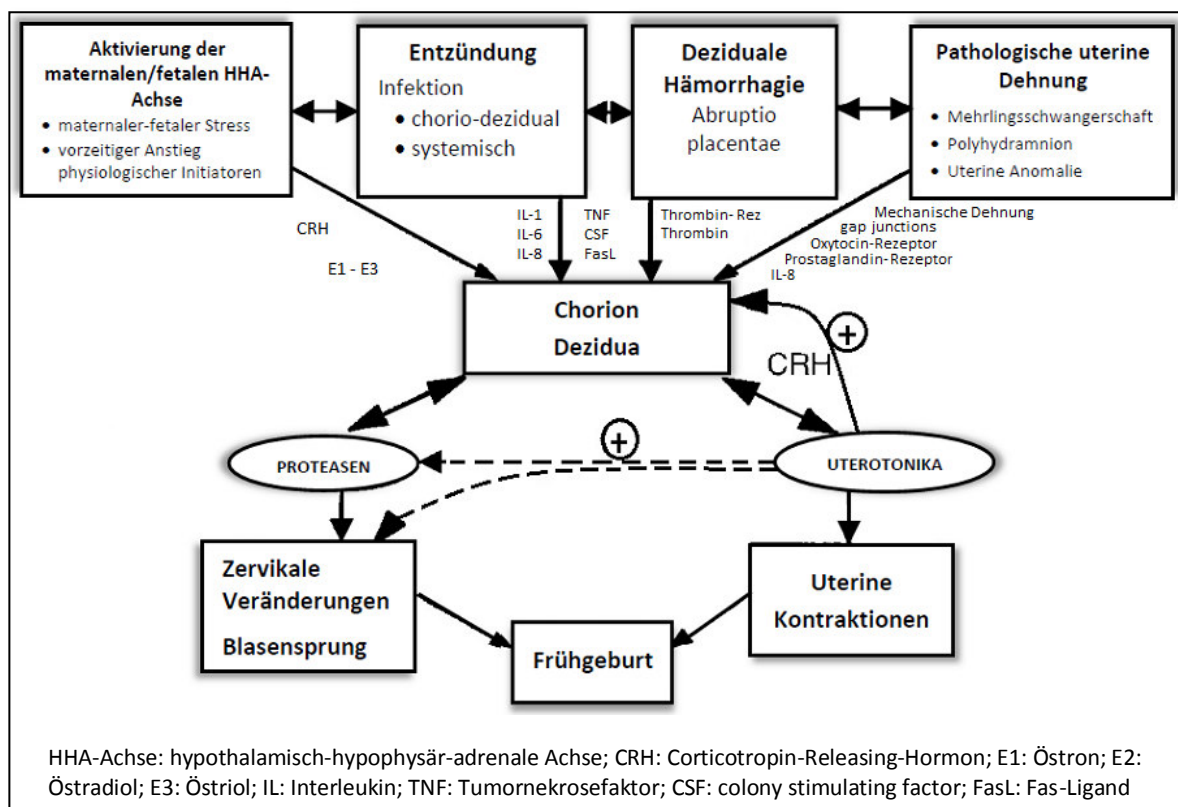


Abb. 4 Pathomechanismen der Frühgeburtenentstehung (nach Lockwood und Kuczynski 1999)

Eine Überdehnung des Uterus sieht man pathogenetisch als einen Grund für den Geburtsbeginn an. Mögliche Ursachen dafür sind Mehrlingsschwangerschaften oder ein Polyhydramnion zum Beispiel durch fetale Anomalien (Stock und Norman

2010, Goldenberg et al. 2008). Außerdem können Uterusfehlbildungen verantwortlich sein; so erhöhen beispielsweise ein Uterus unicornis sowie Uterusmyome das Frühgeburtsrisiko (Reichman et al. 2009, Lee et al. 2010, Olive und Pritts 2010). Häufige Folgen der Myome sind neben einer vorzeitigen Wehentätigkeit ein signifikant erhöhtes Risiko für IUGR, vorzeitige Plazentalösung durch retroplazentare Myome sowie Wehendystokie (Lee et al. 2010).

Vaginale Blutungen stellen einen weiteren Risikofaktor für eine Frühgeburt dar, da die Thrombinausschüttung Uteruskontraktionen stimuliert. Deutlich ist der Zusammenhang vor allem bei mehrfachen und starken Blutungen, die über die beiden ersten Trimester persistieren (Yang et al. 2004, Hossain et al. 2007).

Mütterliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Asthma und Hypertonie erhöhen das Frühgeburtsrisiko bzw. sind ursächlich für eine medizinisch indizierte Frühgeburt (Goldenberg et al. 2008). Gleiches gilt für die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HELLP-Syndrom, Präeklampsie) mit Frühgeburtsraten von bis zu 70 % und einer deutlich erhöhten perinatalen Mortalität beim HELLP-Syndrom (Gasem et al. 2009, Haram et al. 2009).

Häufig asymptomatische, intrauterine Infektionen bedingen nicht selten eine vorzeitige Geburt. Pathogenetisch vermutet man, dass die Invasion der Bakterien immunologische Signalwege aktiviert, wodurch es zur Steigerung der Prostaglandinsynthese und Bildung von Proteasen kommt. Prostaglandine führen zur Induktion der vorzeitigen Wehentätigkeit und die Proteasen zum vorzeitigen Blasensprung sowie einer Reifung der Zervix (Goldenberg et al. 2000, Abb. 4).

Die Keime gelangen entweder über die Vagina aufsteigend oder aus der Bauchhöhle retrograd über die Tuben, aber auch hämatogen oder iatrogen durch eine Amniozentese nach intrauterin (Romero et al. 2007). Im Fruchtwasser nachgewiesene Erreger sind typischerweise *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* (Goldenberg et al. 2000). Neben einem bis zu dreifach erhöhten Risiko bei einer bakteriellen Vaginose verdoppeln auch Harnwegsinfektionen das Frühgeburtsrisiko (Goldenberg et al. 2008, Sheiner et al. 2009).

Die Zervixinsuffizienz ist ein weiterer Faktor, der die Gefahr einer Frühgeburt steigert (Berghella et al. 2007, Abschnitt 2.2.4). Die Pathogenese ist noch unklar, aber einigen Faktoren wie genetischen Veränderungen (positive Familienana-

mnese) oder Entzündungen (über Polymorphismen im IL-10-Promotor) wird ein begünstigender Effekt zugesprochen (Warren et al. 2009, Warren und Silver 2009).

Über die Bedeutung von Voroperationen wie einer Konisation existieren kontroverse Meinungen (*Abschnitt 2.1.5.*, Jakobsson et al. 2009, Werner et al. 2010).

Bei einem Zustand nach Frühgeburt hat sich ein 2,5- bis 5,6fach erhöhtes Risiko für eine erneute vorzeitige Entbindung bei der nächsten Gravidität gezeigt; höhere Zahlen existieren bei frühen Frühgeburten in der Anamnese (Mercer et al. 1999, Boyd et al. 2009). Für vorangegangene Schwangerschaftsabbrüche, Aborte und Totgeburten ist ebenfalls eine Erhöhung der Frühgeburtenrate und des Anteils von Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht bekannt (Voigt et al. 2008).

Neben den anamnestischen Risiken spielen psychosoziale Faktoren eine Rolle für Frühgeburtsbestrebungen. So wird einem niedrigen sozioökonomischen Status und geringen Bildungsstand eine gewisse Beteiligung am erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit beigemessen (Messer et al. 2008). Interessanterweise zeigt sich besonders für Frauen mit einer unbelasteten geburtshilflichen Anamnese bei den sozialen Faktoren ein Zusammenhang zu häufigeren sehr frühen Frühgeborenen (22. bis 32. SSW). Bei bereits vorbelasteten Frauen findet sich keine Relation zum Sozialstatus (Ancel und Bréart 2000). Außerdem gelten ledige, untergewichtige oder junge Frauen sowie Raucherinnen als gefährdet ein Frühchen zu bekommen (Cnattingius 2004, Goldenberg et al. 2008, Vaughan et al. 2014).

Einen weiteren risikosteigernden Effekt hat maternaler psychosozialer Stress, bedingt durch eine verfrühte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Hobel et al. 2008, Dole et al. 2003).

2.2.3. Klinische Anzeichen der drohenden Frühgeburt

Eine bevorstehende Frühgeburt zeigt sich (nach Dudenhausen et al. 2003) klinisch durch:

- eine vorzeitige Wehentätigkeit, d. h. Kontraktionen vor der 37+0. SSW
- eine vorzeitige Zervixreifung bzw. Zervixinsuffizienz

Geschieht die Zervixreifung ohne Wehentätigkeit und somit von den

Müttern unbemerkt, spricht man von Zervixinsuffizienz. Dabei kommt es zur schmerzfreien Erweichung und Verkürzung der Zervix mit Eröffnung des Zervixkanals.

- einen vorzeitigen Blasensprung, d. h. die Amnionruptur erfolgt vor Beginn der Wehentätigkeit. Kommt es vor der 37+0. SSW dazu, wird es auch als früher vorzeitiger Blasensprung (pPROM) bezeichnet.
- eine vaginale Blutung, die als so genannte Zeichnungsblutung bei der Eröffnung des Zervikalkanals (z. B. bei vorzeitigen Wehen) auftreten kann.

2.2.4. Diagnostik bei drohender Frühgeburt

Zur Verifizierung einer subjektiv wahrgenommenen Wehentätigkeit erfolgt die Aufzeichnung eines Kardiotokogramms (CTG). Von der vorzeitigen Wehentätigkeit sind physiologische Kontraktionen des Myometriums abzugrenzen; das können ab der 25. SSW bis zu zwei Kontraktionen pro Stunde und ab der 29. SSW bis zu fünf pro Stunde sein (Zahn 1978).

Um die Zervixwirksamkeit der Wehen abzuschätzen oder eine Zervixinsuffizienz zu erkennen, sollte der Gebärmutterhals mittels transvaginalen Ultraschall auf eine Verkürzung, dynamische Veränderungen beim Pressversuch und Trichterbildung untersucht werden. Im Mittel beträgt die Zervixlänge in der 24. SSW normalerweise über 35 mm (Chao et al. 2008). Eine Zervixverkürzung, v. a. auf unter 25 mm, geht mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher (Lee et al. 2009, Berghella et al. 2007, Chao et al. 2008, Crane und Hutchens 2008). Bei einer Zervixlänge von ≥ 15 mm (24. bis 36. SSW) liegt die Wahrscheinlichkeit der Geburt in den nächsten sieben Tagen unter 1 % (Tsoi et al. 2003).

Bei Aufnahme der Schwangeren sollten anamnestische Risikofaktoren wie Z. n. Frühgeburt, Spätabort oder einem vorzeitigen Blasensprung ohne Wehen, Zervixverletzungen bei früheren Geburten, Uterusfehlbildungen, Z. n. Konisation erfragt werden.

Zur Beurteilung der Zervixreife wird bei der vaginalen Untersuchung der Bishop-Score genutzt. Der Reifegrad des Gebärmutterhalses wird anhand der Konsistenz, Zervixlänge, -lage, Muttermundweite und der Abschiebbarkeit des kindlichen Köpfchens eingeteilt.

Die Vaginalsonografie ist der palpatorischen Bewertung zur Beurteilung der

Zervixlänge und des Frühgeburtsrisikos allerdings überlegen (Berghella et al. 1997).

Der Fibronektin-Test eignet sich zur Vorhersage sowie Risikoabschätzung einer Frühgeburt und somit zur Managementverbesserung. Bei Frauen mit einer sonografisch verkürzten Zervix dient der Nachweis eines erhöhten Fibronektinwertes im Vaginalsekret zur Diagnosesicherung (Gomez et al. 2005). Von Bedeutung ist der negative Vorhersagewert von 99 %, d. h. bei negativem fetalen Fibronektin (FFN) entbinden weniger als 1 % der Frauen innerhalb der nächsten sieben Tage (Peaceman et al. 1997, Schmitz et al. 2006). Eine Reduktion von weiteren Interventionen im Fall eines negativen Testergebnisses scheint so möglich (Chandiramani et al. 2011). Das fetale Fibronektin ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix und befindet sich in der choriodezidualen Grenzzone. Normalerweise sind nur geringe Mengen im Zervikalsekret nachweisbar. Bei Veränderungen im Bereich des inneren Muttermundes (z. B. vorzeitige Wehen) kommt es zur Freisetzung und zum Konzentrationsanstieg (≥ 50 ng/mL in ≥ 22 . SSW) des FFN (Berghella et al. 2008).

Vorteile scheint auch der kombinierte Einsatz der sonografischen Zervixlängenmessung und einer nachfolgenden FFN-Bestimmung zu bieten, um beispielsweise unnötige FFN-Tests zu reduzieren (Schmitz et al. 2006).

Neben den bereits genannten Möglichkeiten sollte bei einer Frau mit vorzeitiger Wehentätigkeit zur Ursachensuche eine Umgebungsdiagnostik erfolgen. Zum Ausschluss einer vaginalen Infektion wird der vaginale pH-Wert bestimmt und ggf. ein Abstrich entnommen, zum Ausschluss einer asymptomatischen Bakteriurie bzw. eines Harnwegsinfektes ein Urinstatus erhoben. Die Kontrolle der Entzündungsparameter sollte bei Verdacht auf eine Infektion ebenfalls durchgeführt werden. Außerdem ist eine fetale Sonografie mit Biometrie und Flowmessungen ratsam, um fetale Fehlbildungen oder uteroplazentare Pathologien als Ursache der drohenden Frühgeburt (siehe *Abschnitt 2.2.2.*) auszuschließen.

Bei Verdacht auf einen frühen vorzeitigen Blasensprung kann ein AMNI-Check® oder ein AmniSure®-Test vorgenommen werden. Beim AMNI-Check® weist das Immunoassay mittels monoklonaler Antikörper das in der fetalen Leber und der Dezidua gebildete Protein IGFBP-1 nach. Beim AmniSure® nutzt man den Nachweis von PAMG-1. Mit hoher Sensitivität kann in beiden Tests ein Blasensprung

angezeigt werden (Akercan et al. 2005, Cousins et al. 2005).

Ein Risiko des vorzeitigen Blasensprunges ist ein Nabelschnurvorfal, wenn der fetale Kopf noch keine feste Verbindung zum Becken aufgenommen hat. Weiterhin kann ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) auftreten, welches sich mit Fieber, mütterlicher und fetaler Tachykardie, Leukozytose, CRP-Anstieg sowie zunehmender Wehentätigkeit manifestiert (DGGG 2010).

2.2.5. Therapie der drohenden Frühgeburt und präventive Maßnahmen

Häufig erfolgen bei Frühgeburtsbestrebungen eine stationäre Aufnahme zur Überwachung und die Verordnung von Bettruhe. Durch die Bettruhe reduziert sich der Theorie nach der Druck des Feten auf die Zervix und somit die Gefahr vorzeitiger Wehen. Die Effektivität ist nicht belegt und das maternale Risiko der Immobilisierung sollte nicht außer Acht gelassen werden (Schroeder 1998).

Falls sich die Geburt nicht hinauszögern lässt, also eine objektivierbare zervix-wirksame Wehentätigkeit vorliegt, sollte eine Akuttokolyse und bei Bedarf eine RDS-Prophylaxe erfolgen, um eine intrauterine Verlegung des Kindes aus dem peripheren Krankenhaus in eine Klinik der adäquaten Versorgungsstufe anzustreben (AWMF 024/001 2008). Denn das neonatale Outcome ist bei einer In-utero-Verlegung signifikant besser als bei einem postnatalen Transport (Hohlagschwandter et al. 2001).

Die medikamentöse Akuttokolyse (über 48 Stunden) stellt eine symptomatische, keine kausale Therapie dar und kann zwischen der 22+0. und 34+0. SSW angewendet werden. Es ist ein breites Spektrum an Wirkstoffen vorhanden, ein first-line-Tokolytikum existiert nicht.

An der UFK Jena ist das Mittel der ersten Wahl das Nitroderm®TTS (Glyceroltrinitrat) in Kombination mit Magnesiocard®Dragees. Alternativ kommen Tractocile® (Atosiban), Nifedipin, Indometacin und in Ausnahmefällen Partusisten® (Fenoterol) zum Einsatz.

Studien für die transdermale Anwendung von Glyceroltrinitrat zeigen eine Schwangerschaftsverlängerung (zwischen der 24. und 28. SSW) und Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität (Smith et al. 2010).

Das primäre Ziel der Tokolyse ist die kurzfristige Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden, um die intrauterine Verlegung in ein Perinatalzentrum zu

ermöglichen oder die Medikamente zur Lungenreifeinduktion zu applizieren.

Zur Induktion der Surfactant-Synthese erhalten die Frauen mit drohender Frühgeburt zwischen der 24+0. und 33+6. SSW einen Zyklus Betamethason als i.m.-Injektionen. Eine routinemäßige Wiederholung der Kortikosteroidgabe bei Nicht-eintreten der Entbindung wird nicht empfohlen (AWMF 015/069 2009, Wapner et al. 2006). Bei mehrmaliger Applikation (alle 14 Tage) kommt es zu einem signifikant geringeren Geburtsgewicht und einer verminderten Körperlänge ohne deutliche Senkung der fetalen Morbidität oder Mortalität (Murphy et al. 2008).

Bei einem manifesten Amnioninfektionssyndrom (AIS) ist die zügige Entbindung unter Antibiose immer die Methode der Wahl. Eine digitale vaginale Untersuchung ist kontraindiziert, aber ein Vaginalabstrich und die Klärung des GBS-Status sollten erfolgen. Um eine aufsteigende Infektion frühzeitig zu erkennen, sind alle 6 bis 24 Stunden eine CRP- und regelmäßige CTG-Kontrollen ratsam. Existiert kein Anhalt für ein AIS kann unter Antibiotikaprophylaxe, CTG-, CRP- und Sonografiekontrolle abgewartet werden, nach der 34. SSW allerdings nicht länger als 12-24 Stunden. Zwischen der 24. und 32. SSW sollte eine Lungenreifeinduktion durchgeführt werden (DGOG 2010).

Präventiv wichtig ist die regelmäßige Teilnahme an den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen nach den Mutterschaftsrichtlinien, um mögliche Risikofaktoren zu erkennen und zu reduzieren. Neben den Ultraschalluntersuchungen erhalten die Schwangeren zu den Themen Ernährung, Mundgesundheit und Suchtmittelkonsum während der Schwangerschaft eine Beratung um das Frühgeburtsrisiko zu senken (G-BA 2011). Denn Rauchen fördert Frühgeburtsbestrebungen (Nabet et al. 2007). Die Behandlung periodontaler Erkrankungen ist sinnvoll, aber eine effektive Senkung der Frühgeborenenrate ist nicht eindeutig nachweisbar (Michalowicz et al. 2006).

Außerdem erfolgen neben der Suche nach einer genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion auch regelmäßige Urinkontrollen im Rahmen der Vorsorge (G-BA 2011). Im Fall einer Bakteriurie wird eine Antibiose empfohlen (Smaill 2007).

Ein vaginaler pH-Wert über 4,5 kann auf eine bakterielle Vaginose, einen bekannten Risikofaktor für eine Frühgeburt, hindeuten (Goldenberg et al. 2008). Die im Thüringer Modellprojekt festgestellte signifikante Senkung der Frühgeburtenrate mittels einer vaginalen pH-Selbstmessung ließ sich in der auf 5

Bundesländer ausgedehnten Untersuchung allerdings nicht belegen (Bitzer et al. 2011). Eine prophylaktische Behandlung oder generelle Therapie bei asymptomatischen Frauen wird nicht empfohlen (Slattery und Morrison 2002).

Auch die Einhaltung des Mutterschutzes ist ratsam, denn mehr als 42 Arbeitsstunden pro Woche oder eine stehende Tätigkeit von mehr als sechs Stunden pro Tag können das Frühgeburtsrisiko erhöhen (Saurel-Cubizolles et al. 2004).

Bei Risikopatientinnen kommen weitere Präventivmaßnahmen wie Zervixlängenmessung, Progesterongabe und Cerclage zur Anwendung.

Bei der prophylaktischen Progesterongabe zur Senkung der spontanen Frühgeburtenrate nutzt man den schwangerschaftserhaltenden und antiinflammatorischen Effekt von Progesteron (Dodd und Crowther 2010). Indiziert ist die vaginale Substitution (Utrogest®) bei Risikopatientinnen, d. h. Frauen mit vorausgegangener spontaner Frühgeburt oder einer Zervixlänge von ≤ 15 mm zwischen der 20. und 25. SSW (Fonseca et al. 2007, O'Brien et al. 2009).

Die Cerclage, z. B. nach Mc Donald, wird in ihrem Einsatz und ihrer Effektivität kontrovers diskutiert (Simcox und Shennan 2007, To et al. 2004, Berghella et al. 2005, Mancuso und Owen 2009). Zu profitieren scheinen die Frauen nur bei Hochrisikoschwangerschaften. Indiziert ist die Cerclage bei einem anamnestischen Risiko mit Zustand nach ≥ 3 Spätaborten oder ≥ 3 Frühgeburten oder bei Zustand nach Spätabort oder Frühgeburt in Kombination mit einer sonografischen Zervixlänge von < 25 mm im 2. Trimester (Daskalakis 2009).

3. Ziele der Arbeit

Für die Frühgeburtlichkeit sind viele bekannte Risikofaktoren beschrieben. In der aktuellen Literatur wird diskutiert, welchen Stellenwert eine der Gravidität vorangegangene Schlingenkonisation in diesem Zusammenhang einnimmt.

Die Untersuchung, inwieweit eine LEEP einen möglichen Risikofaktor für die Frühgeburtlichkeit darstellt, ist die Zielsetzung dieser Arbeit. Die erhobenen Daten wurden zur Klärung des Sachverhaltes anhand der nachfolgenden Fragen ausgewertet.

- (1) Führt der operative Eingriff an der Zervix zu einer veränderten Komplikationsrate in der Schwangerschaft?
- (2) Existiert ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der Konisation zur Schwangerschaft und dem Entbindungszeitpunkt?
- (3) Wirkt sich die LEEP auf die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung und auf das Geburtsgewicht aus? Zeigt sich eine veränderte Frühgeburtenrate zwischen Studien- und Kontrollkollektiv?
- (4) Beeinflusst die vorangegangene Konisation die Rate der operativen Entbindungen?

4. Patienten und Methoden

4.1. Patientinnen

Mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogramms SAP® wurden retrospektiv alle Frauen ermittelt, die sich im Zeitraum 01.01.2002 bis 31.12.2007 einer Konisation in der Universitätsfrauenklinik Jena unterzogen hatten. Nach Eingabe der OPS-Katalog- Nummer 5-671.0 („Konisation der Cervix uteri“) ergab sich ein Gesamtkollektiv von 428 konisierten Patientinnen. Frauen mit einer Messer- oder Laserkonisation wurden ausgeschlossen.

Einige der 428 Frauen konnten mittels der elektronischen Krankenakte (Anamnese, OP-Bericht) selektiert werden, weil bei ihnen eine Schwangerschaft unwahrscheinlich bzw. unmöglich war. Die Patientinnen blieben bei Zutreffen mindestens einer der folgenden Kriterien von vornherein unberücksichtigt:

- wenn sie zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes 45 Jahre alt oder älter waren,
- wenn bei ihnen eine zweizeitige Hysterektomie, Trachelektomie oder eine irreversible Kontrazeption mittels Tubenkoagulation durchgeführt wurde,
- wenn eine primäre Sterilität vorlag.

Die verbleibenden 301 Patientinnen wurden telefonisch (von der Doktorandin) kontaktiert und erhielten Informationen über den Inhalt der Studie. Danach wurde erfragt, ob nach der in der UFK Jena durchgeführten Konisation eine Einlingsgeburt eingetreten war.

Durch das Telefonat reduzierte sich die Zahl der Geeigneten um weitere 251 Frauen. Denn Patientinnen:

- ohne Geburt nach der Konisation
- mit Mehrlingsschwangerschaft, Abort oder Abruption
- ohne gültige Telefonnummer

blieben für die weitere Auswertung unberücksichtigt.

50 geeignete Frauen mit einer Einlingsgeburt nach der LEEP waren bereit an der Befragung teilzunehmen. Die Entbindung fand in der UFK Jena oder in wohnortnahen Krankenhäusern statt.

Als nächstes bekamen sie den erstellten Fragebogen (siehe 9.1.) zugeschickt. Mit

der Rücksendung des Fragebogens stimmten die darüber informierten Frauen der Teilnahme an der Untersuchung und der notwendigen Datenerfassung zu.

Zur Rekrutierung der Kontrollgruppe und Vergrößerung des Studienkollektives war eine Erweiterung des Zeitrahmens notwendig. Erneut erfolgte die Abfrage nach Konisationen an der Universitätsfrauenklinik Jena über das SAP® - diesmal allerdings für den Zeitraum 01.01.2002 bis 31.05.2013. Die 938 konisierten Patientinnen glichen wir mit unserem Geburtenregister der Frauenklinik ab um mögliche Geburten vor oder nach dem operativen Eingriff zu erfassen.

Ausgeschlossen wurden Frauen mit:

- Laser- oder Messerkonisation,
- Mehrlingsschwangerschaften.

Frauen mit einer Einlingsgeburt nach der LEEP gingen in die Studiengruppe ein, sodass für dieses Kollektiv zusätzliche 16 Patientinnen eruiert werden konnten.

War nach der LEEP keine Geburt eingetreten, wurde - wenn vorhanden - die Entbindung vor dem operativen Eingriff eingeschlossen und die Patientin der Kontrollgruppe zugeführt.

Aus den erhobenen Informationen ergaben sich zwei Probandengruppen, die im weiteren Verlauf miteinander verglichen wurden.

Studiengruppe:

Für die Studiengruppe wurde jeweils die erste Einlingsgeburt nach der Schlingenkonisation erfasst. Bei dem Follow-up bis Mai 2013 war aus dem Kollektiv aller operierten Frauen bei 66 von ihnen eine Entbindung nach der LEEP erfolgt.

Kontrollgruppe:

In das Vergleichskollektiv wurden Patientinnen aufgenommen, welche vor der Schlingenkonisation einen Einling entbunden hatten, aber in der Anamnese keine Geburt nach dem operativen Eingriff aufwiesen. Die zeitnaheste Entbindung vor der LEEP wurde in die Datenerhebung eingeschlossen.

Unter diesen Bedingungen setzt sich die Vergleichsgruppe aus 122 Einlingsgeburten vor der Schlingenkonisation zusammen, die das mögliche postoperative Risiko nicht aufweisen.

Zur Verdeutlichung der Patientenrekrutierung soll das nachfolgende Fließschema dienen (Abb. 5).

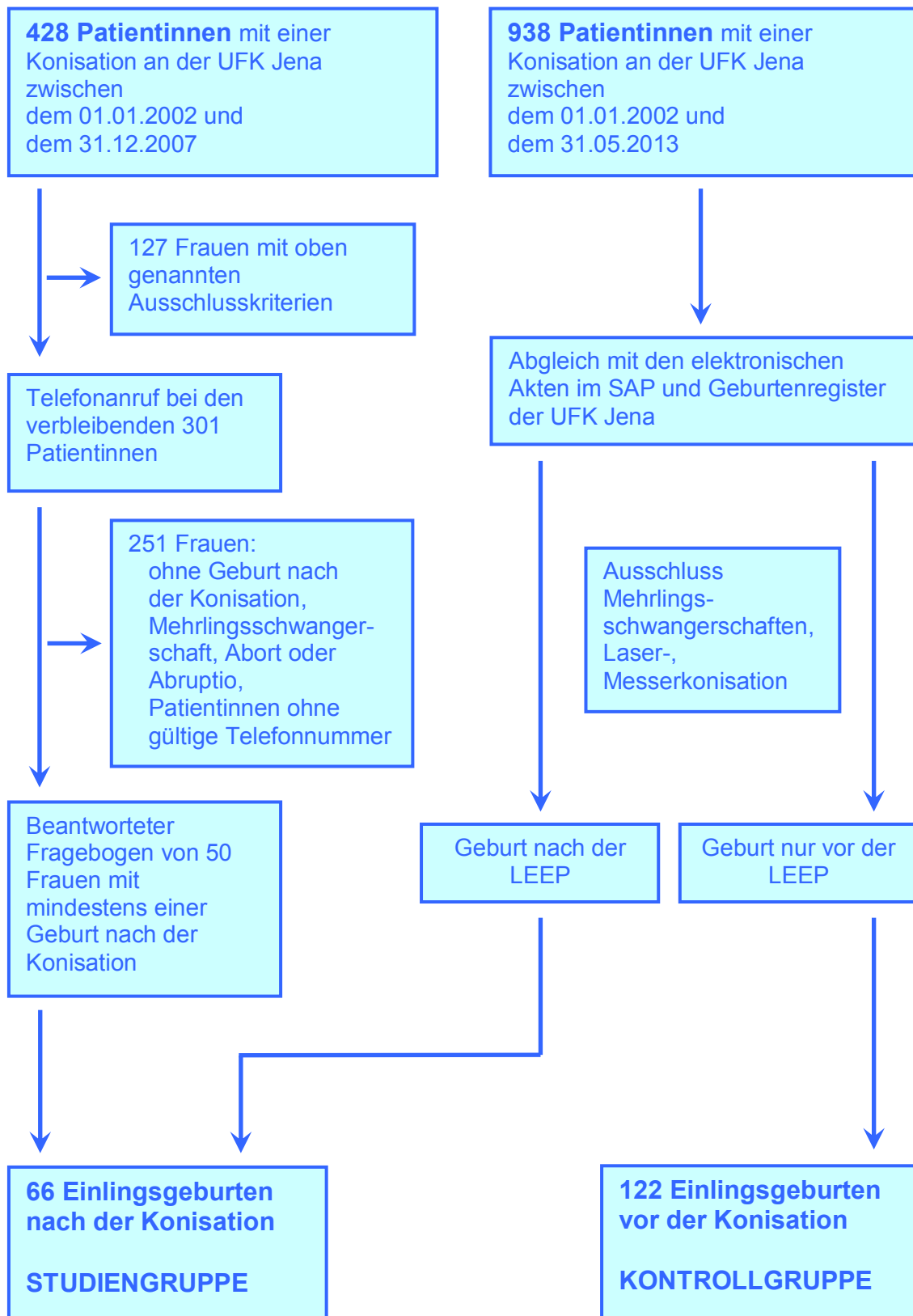


Abb. 5 Patientenrekrutierung und Bildung der Studien- und Kontrollgruppe

In der *Abbildung 6* sieht man die Gegenüberstellung beider Kollektive hinsichtlich der Altersverteilung mit den dazugehörigen Mittelwerten und Medianen. Die Gruppen unterschieden sich sowohl zum Operationszeitpunkt als auch am Entbindungstermin signifikant voneinander ($p < 0,001$). In den Boxplots kommt der Median für das Alter zur Darstellung (*Abb. 6*).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Frauen	66	122
Alter am Operationstag in Jahren (N=188)		
Mittelwert	27,44	36,75
Standardabweichung	4,442	8,356
Signifikanz	$p < 0,001$	
Median	27	36
Interquartilbereich	6	10
Alter am Entbindungstag in Jahren (N=187)		
Mittelwert	30,49	26,72
Standardabweichung	4,445	4,785
Signifikanz	$p < 0,001$	
Median	30	26
Interquartilbereich	8	7

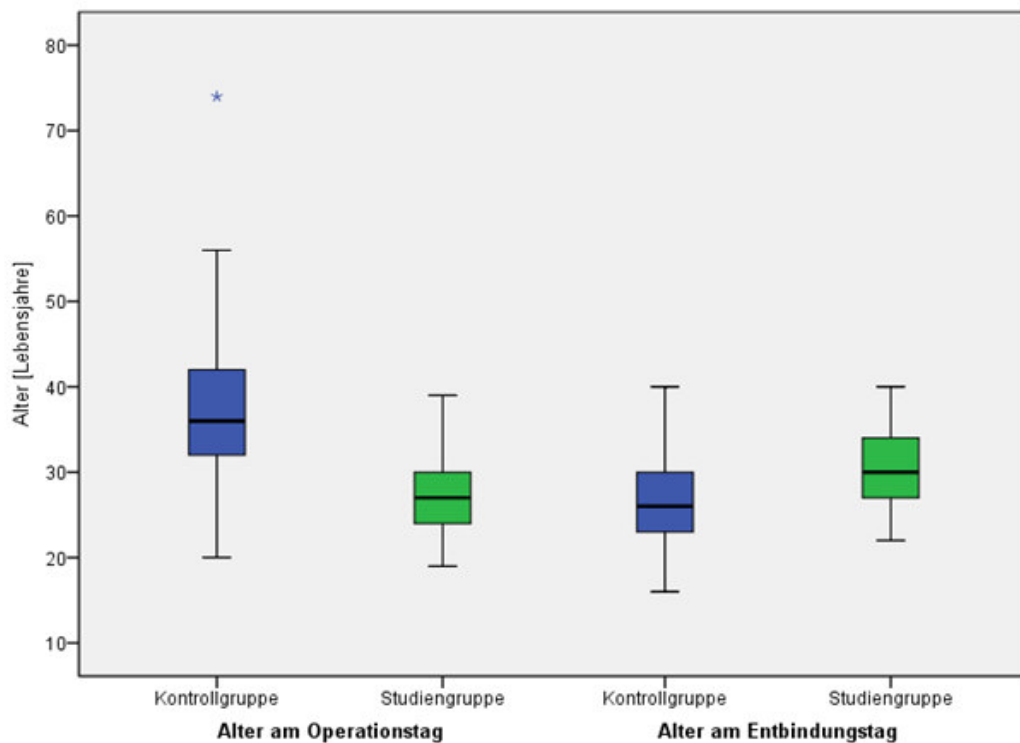


Abb. 6 Altersvergleich von Studien- und Kontrollgruppe (in Jahren)

Die rekrutierten Patientinnen der Studiengruppe waren am Operationstag zwischen 19 und 39 Jahren alt, in der Kontrollgruppe fanden sich 20- bis 74-jährige Frauen. Wobei die 74-jährige Patientin in dem Vergleichskollektiv als Ausreißer zu sehen ist.

Am Tag der Entbindung waren die Mütter in der Studiengruppe zwischen 22 und 40, in der Kontrollgruppe ergab sich ein Altersspielraum von 16 bis 40 Jahren.

Neben der Altersverteilung wurde auch die Zahl der Gravidität und des Partus für die eingeschlossene Schwangerschaft erhoben (siehe 9.2. *Tabelle Anhang 1* und 2). In der Verteilung bezüglich Erstgravida, Zweitgravida usw. ergab sich zwischen den Kollektiven kein signifikanter Unterschied ($p=0,149$). Im Kontrollkollektiv befanden sich vier und in der Studiengruppe ließen sich null Multigravidae (>5 Schwangerschaften) erfassen.

In der Nummer des Partus (Erstpara, Zweitpara usw.) unterschieden sich die beiden Kollektive allerdings signifikant ($p=0,013$). Eine Multipara (>5 Geburten) existierte aber nur als Einzelfall in der Kontrollgruppe (G9 P8). Weder bei den Multigravidae noch der Multipara kam es zu einer Frühgeburt.

4.2. Schlingenkonisation

Die Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie erfolgt an der Universitätsfrauenklinik Jena fast ausschließlich mit einer elektrischen Diathermieschlinge. Zum Einsatz kommen die Schlingen der Firmen Martin (*Abb. 7* schwarz) und ValleyLab-Covidien (*Abb. 7* blau).



Abb. 7 Elektrische Hochfrequenzschlingen (für LEEP)

In die Auswertung wurden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Schlingenkonisation durchgeführt wurde. Dieses therapeutische Vorgehen wird auch mit den Abkürzungen LEEP („loop electrosurgical excision procedure“) und LLETZ („large loop excision of the transformation zone“) umschrieben. Eine LEEP beschränkt sich auf die Entfernung der dysplastischen Areale. Im Gegensatz dazu wird bei der LLETZ die gesamte Transformationszone exzidiert. Wobei der letztere Begriff üblicherweise im amerikanischen Sprachraum zum Einsatz kommt.

Der Ablauf der Schlingenkonisation gestaltete sich folgendermaßen:

Nach Einleitung der Narkose wurden die Frauen für die Operation in Vollnarkose auf Gelmatten in Steinschnittlage gelagert. Vulva, Scheide, Portio sowie Urethra wurden gründlich desinfiziert. Dem sterilen Abdecken folgte die Spiegeleinstellung der Zervix uteri durch den Operateur. Im nächsten Schritt wurde unter kolposkopischer Sicht die Portio mit 5%iger Essiglösung betupft und nach Beurteilung der Transformationszone erfolgte die Einfärbung des Operationsgebietes durch Lugol-Jod-Lösung, um die jodnegativen Bereiche darzustellen (*Abb. 8*). Somit konnten die Resektionsgrenzen festgelegt und die passende Größe der Schlinge ausgewählt werden.

Im ersten Schritt der Gewebeentnahme wurde ein flacher äußerer Konus mittels der Diathermieschlinge herausgeschnitten (*Abb. 8*). Die Resektionsränder lagen im jod-positiven Bereich. Danach entnahm der Operateur bei Bedarf einen zweiten, vom Durchmesser kleineren Konus nach endozervikal (endocervical loop). Es entstand ein kegelförmiges Resektat. Mittels einer Ballelektrode wurde die vorhandene Wundfläche koaguliert (*Abb. 8*).

Als nächstes wurde noch eine endozervikale Kürettage durchgeführt. Zum Abschluss der Schlingenkonisation erfolgte die Kontrolle auf Bluttrockenheit.

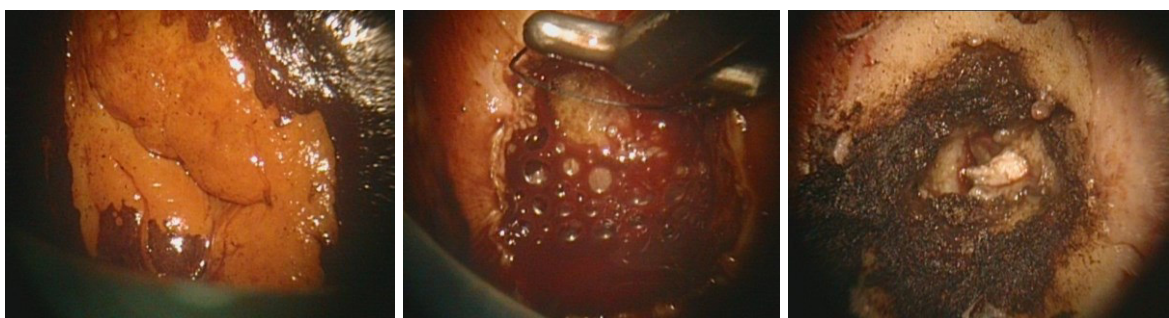


Abb. 8 Zervix vor, während und nach der Schlingenkonisation

Die histologische Aufarbeitung des resezierten Gewebes fand postoperativ durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Jena statt.

4.3. Datenerhebung

Zur Datenerfassung der notwendigen Patientendaten wurden zum einen die elektronischen Krankenakten und zum anderen die Akten aus dem Archiv der Frauenklinik Jena genutzt.

Die Informationen zum Operateur, der Operation selbst, den postoperativen Komplikationen und dem Alter der Patientinnen stammen aus den Operationsberichten bzw. Krankenakten. Die Konusgröße, die Histologie bzw. der Schweregrad der Dysplasie wurden dem Pathologiebericht entnommen.

Für die Erfassung der mit den Schwangerschaften verbundenen Fakten wurde der selbst erstellte Fragebogen (siehe 9.1.) verwendet. Es wurden die nachfolgenden Daten erfasst:

- Anzahl der Schwangerschaften vor und nach der Konisation
- Schwangerschafts- sowie Geburtskomplikationen, wie z. B. Fehlgeburt, Blutung, Geburtsstillstand
- Entbindungsmodus (spontan, Zange, Saugglocke, Kaiserschnitt)
- vorzeitige Wehentätigkeit
- Frühgeburten vor der LEEP
- Rauchen während der Schwangerschaft
- Zervixinsuffizienz mit Angabe der SSW und Therapie
- Geschlechtsinfektionen während der Schwangerschaft
- Schwangerschaftswoche (SSW) der Geburt nach der LEEP
- Geburtsgewicht bei den Schwangerschaften nach der LEEP
- Mütterliche Vorerkrankungen
- Geburtsdatum der Mutter und des Kindes bzw. der Kinder.

Der Fragebogen wurde von den Frauen bzw. zum Teil mit Hilfe der (elektronischen) Krankenakte ausgefüllt. Letzteres Vorgehen betraf vor allem die Kontrollgruppe und nachrekrutierten Patientinnen.

Die Auswertung der im Fragebogen erhobenen Informationen erfolgte als Gegenüberstellung der beiden Kollektive, um die Bedeutung der Schlingenkonisation herauszuarbeiten.

Alle erhobenen Daten wurden anfangs in einer Tabelle erfasst und verwaltet, die mit Microsoft® Excel® 2000 bzw. 2003 erstellt wurde. Außerdem wurde für die Entwicklung des Fragebogens und des Patientenanschreibens Microsoft® Word® 2003 bzw. 2010 verwendet.

4.4. Statistik

Für die statistische Auswertung kam IBM SPSS Statistics® in den Versionen 18 bzw. 20 für Windows® zum Einsatz.

Im ersten Teil der Ergebnisse wurden die Daten gruppenunabhängig für die 188 eingeschlossenen Patientinnen nach Schweregrad der Dysplasie, Operateur und Komplikationen deskriptiv ausgewertet. Außerdem erfolgte eine Darstellung der Altersverteilung am Operationstag.

In der weiteren Analyse standen sich nun beide Kollektive mit 66 vs. 122 Schwangerschaften gegenüber. Die Untersuchung auf Verbundhäufigkeiten zwischen der Gruppenzugehörigkeit und verschiedenen nominalen bzw. meist binären Merkmalen (Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Zervixinsuffizienz, vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung, verschiedene Risikofaktoren, Frühgeburtenrate, Entbindungsmodus usw.) basiert auf Kreuztabellen. Zur Überprüfung der Häufigkeitsunterschiede und Berechnung der Signifikanz kam der Chi-Quadrat-Test bzw. im Speziellen der zweiseitige, exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Analyse auf $\alpha = 0,05$ festgelegt, das heißt bei berechneten p-Werten $\leq 0,05$ war ein signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe statistisch nachweisbar.

Als Ergänzung erfolgte für ausgewählte Ergebnisse die Berechnung der Odds Ratio (OR) und die Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls. Bei einem 95 %-Konfidenzintervall, welches oberhalb der eins lag, stellte sich für die Studiengruppe und die damit vorhandene Konisation ein signifikant höheres Risiko bei den jeweiligen Sachverhalten (Zervixinsuffizienz, operative Entbindungsrate usw.) dar.

Für die metrischen Merkmale (Alter am Operations- und Entbindungstag, SSW der Geburt, Geburtsgewicht) wurden der Mittelwert sowie der Median angegeben.

Nach Feststellung der Varianzgleichheit mit dem Levene-Test erfolgten die Mittelwertvergleiche mit dem T-Test für unabhängige Stichproben, da eine ausreichende Kollektivgröße für beide Gruppen ($N > 40$) bestand.

Für die Merkmale (Dysplasieverteilung, Konustiefe, Graviditäts-, Partusanzahl, Intervallgröße Geburt-LEEP), die ordinal waren oder bei denen eine Normalverteilung nicht gewährleistet war bzw. die eine Fallzahl von $N < 40$ aufwiesen, wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt. Er diente der Überprüfung, inwieweit bei der Komplikationsanzahl pro Schwangerschaft in der Studien- und Kontrollgruppe eine Differenz bestand. Außerdem wurde analysiert, ob der Abstand zwischen LEEP und Schwangerschaft für die Reif- und Frühgeborenen unterschiedlich war.

Bei einigen Untersuchungen handelte es sich um abhängige Stichproben - so z. B. der Raucherstatus am Operations- und Entbindungstag. Für diese Fälle wurde auf den McNemar-Test zur Berechnung der Signifikanz und Analyse der Häufigkeitsunterschiede zurückgegriffen. Das Signifikanzniveau lag hier ebenfalls bei $\alpha = 0,05$.

Zur Untersuchung der Studien- und Kontrollgruppe auf Unterschiede durch die LEEP unter Einbeziehung verschiedener Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit führten wir eine binär-logistische Regression durch. Vorab wurden alle bekannten Risiken univariat und gruppenunabhängig (für alle 188 Graviditäten) auf einen signifikanten Einfluss untersucht. Zusätzlich wurde die OR bestimmt. Alle signifikanten Faktoren schlossen wir in die Multivariatanalyse ein.

In der abschließenden Tabelle des Ergebnisteils kommen die wichtigsten Vergleichspunkte zwischen beiden Gruppen zusammengefasst zur Darstellung. Es wurden die gruppenspezifischen Werte, die Odds Ratio und der p-Wert angegeben. Letzterer wurde in diesen Fällen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben bzw. dem zweiseitigen, exakten Test nach Fisher ermittelt.

5. Ergebnisse

5.1. Schlingenkonisation

Der erste Abschnitt der Auswertung bezieht sich auf das Gesamtkollektiv aller Frauen, die in die Studie endgültig eingeschlossen wurden. Somit stehen die Daten zu 188 durchgeführten Schlingenkonisationen zur Verfügung (66 in der Studiengruppe, 122 in der Kontrollgruppe).

Es erfolgte die Beurteilung nach der Verteilung des Dysplasieschweregrades sowie des Alters, den Operateuren und den postoperativen Komplikationen.

5.1.1. Histologie des Gewebekonus

Wie in *Abbildung 9* ersichtlich, reicht das Spektrum der endgültigen histologischen Befunde von dem fehlenden Dysplasienachweis über eine Dysplasie bis hin zum Karzinom. Der Dysplasie-Schweregrad wurde genauer als zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad I bis III klassifiziert. Bei den Karzinomen ließen sich die Untergruppen pT1a (nur mikroskopisch nachweisbarer Tumor), pT1b (klinisch sichtbare Läsion, die aber auf die Zervix beschränkt blieb) und pT2b (Infiltration in die oberen 2/3 der Vagina und Übergang auf die Parametrien ohne Erreichen der Beckenwand) in unseren Daten erheben.

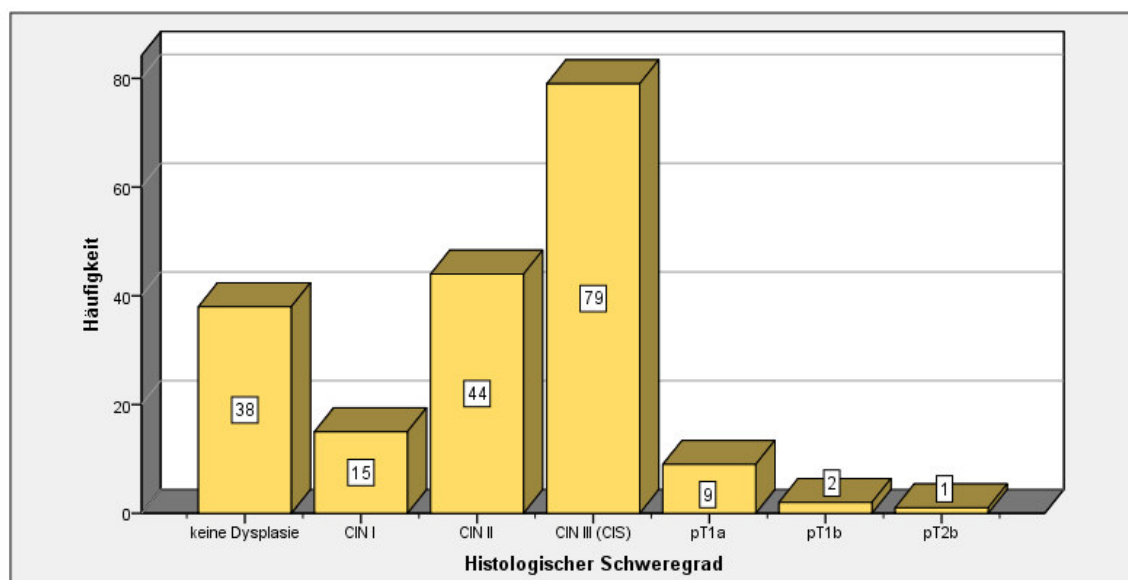


Abb. 9 Histologischer Befund der Schlingenkonisation (N=188)

Den histologisch am häufigsten nachgewiesenen Befund bildeten die CIN III-

Läsionen mit N=79 (42,0 %), gefolgt von mittelschweren Dysplasien bei 44 Frauen (23,4 %). Bei 38 Patientinnen (20,2 %) konnte die präoperativ bioptisch gesicherte zervikale Neoplasie histologisch nicht bzw. nicht mehr nachgewiesen werden. In dieser Untergruppe wurden Frauen zusammengefasst, bei denen sich ein unauffälliger Befund, eine Metaplasie oder entzündliche Veränderungen fanden. Die histopathologische Auswertung ergab in absteigender Häufigkeit weiterhin bei 15 Frauen (8,0 %) eine CIN I-Läsion, bei 10 Operierten (4,8 %) einen mikro-invasiven pT1a-Tumor, zweimalig (1,1 %) ein klinisch sichtbares pT1b-Karzinom und einen Einzelfall (0,5 %) eines pT2b-Tumors mit Infiltration in die Parametrien (*Abb. 9*).

Im Fall einer Rekonisation ging stets die interne, aus der LEEP gewonnene, höhergradige Veränderung in die Analyse ein. In der Studiengruppe präsentierte sich lediglich ein solcher Fall, wobei in der ersten Konisation eine CIN III-Läsion und in der Rekonisation entzündliche Veränderungen nachweisbar waren.

5.1.2. Operateure

Am Universitätsklinikum Jena wurde die Schlingenkonisation von erfahrenen Ärzten der Dysplasiesprechstunde durchgeführt. Die Auswertung (*Tab. 4*) ergab, dass der "Operateur 1" 39 % (73 Eingriffe), der "Operateur 2" 32 % (60 Konisationen) und der "Operateur 3" 6 % der LEEPs (11 Operationen) ausgeführt hat. Für die übrigen 44 Schlingenkonisationen (23 %) waren verschiedene Ärzte eingetragen, die im Erhebungszeitraum jeweils weniger als 10 Frauen operierten.

Tabelle 4 Operateure bei den Konisationen (N=188)

Operateur	Häufigkeit	Prozent
Operateur 1	73	38,8
Operateur 2	60	31,9
Operateur 3	11	5,9
andere Operateure	44	23,4

5.1.3. Komplikationen bei der Schlingenkonisation

Intraoperative Komplikationen gab es laut Operationsberichten nur in 3 von 188 Fällen (1,6 %) in Form einer Blutung während des Eingriffes.

Bei der Untersuchung der Daten bezüglich postoperativer Komplikationen (*Abb. 10*) konnten wir in 10 von 188 Fällen (5,3 %) aufgetretene Probleme feststellen. Die Zervixstenose zum Teil mit Hämatometra stellte mit 2,1 % (4 von 188) die häufigste Komplikation im Intervall dar. Außerdem kam es in drei Fällen zu Nachblutungen (1,6 %) unterschiedlicher Stärke, sodass davon einmal die Versorgung mit einer Tamponade und im zweiten Fall zwei blutstillende Nähte sowie eine oberflächliche Koagulation zur Blutstillung nötig waren. Weiterhin traten zweimal unklare Unterbauchbeschwerden bei unauffälligem zervikalen Lokalbefund sowie einmal Fieber unklarer Genese ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Schlingenkonisation auf.

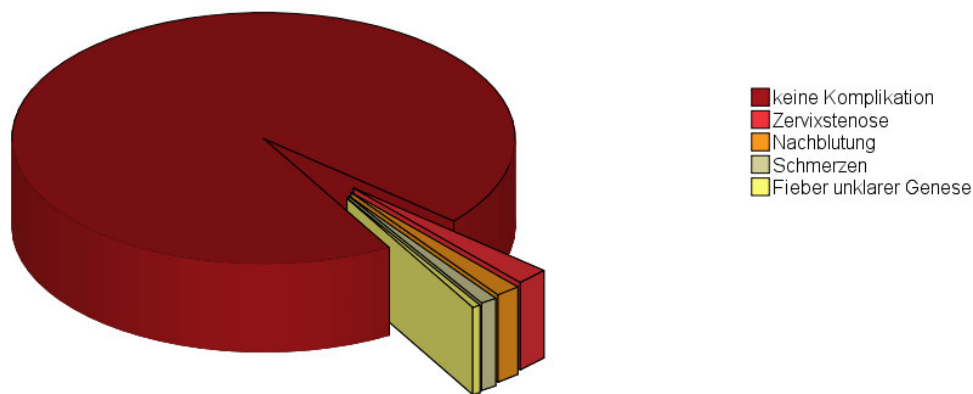


Abb. 10 Verteilung der postoperativen Komplikationen (N=188)

Auf die möglichen Spätfolgen (Zervixinsuffizienz, Geburtsstillstand usw.) wird im *Abschnitt 5.2.* eingegangen.

5.1.4. Altersverteilung bei der Konisation

Die jüngste Patientin war am Tag der Schlingenkonisation 19, die älteste Frau 74 Jahre alt. Der Altersgipfel liegt für die ausgewerteten Daten in den Gruppen der 20- bis 29- bzw. der 30-bis 39-Jährigen, wobei diese zwei Kollektive zusammen 77,6 % der 188 Fälle einschließen. Wie in der *Abbildung 11* ersichtlich folgen in absteigender Häufigkeit die Altersgruppen 40-49 (19,7 %) und 50-59 Jahre (1,6 %). Jeweils eine Frau war am Operationstag jünger als 20 bzw. älter als 70 Jahre (jeweils 0,5 %).

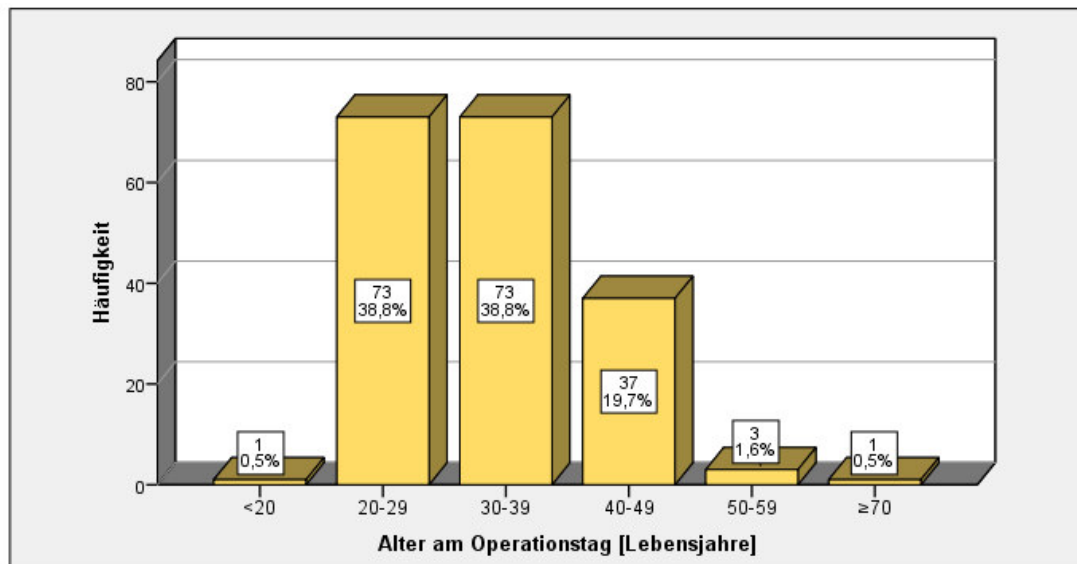


Abb. 11 Altersverteilung nach Altersgruppen am Tag der Konisation (N=188)

5.2. Schwangerschaft und Geburt

Im zweiten Abschnitt der Datenauswertung wurden die beiden gebildeten Kollektive (siehe *Abb. 5*) gegenübergestellt, um die Bedeutung der Konisation für Schwangerschaft und Geburt herauszuarbeiten.

Die Studiengruppe umfasst 66 Einlingsgeburten, die nach der Schlingenkonisation eingetreten sind und die Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe enthält 122 Entbindungen vor der LEEP, das heißt ohne die mit dem operativen Eingriff möglicherweise verbundenen Risiken.

5.2.1. Mütterliche Vorerkrankungen

Im erstellten Fragebogen wurden Vorerkrankungen bzw. Vorbehandlungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Uterusmyome, Myomenuklation und künstliche Befruchtung bzw. Sterilitätsbehandlungen (bis) zum Zeitpunkt der Schwangerschaft abgefragt.

Bei 28 Frauen boten sich anamnestisch Vorerkrankungen bzw. Voroperationen, welche mit der dazugehörigen Schwangerschaft in der *Tabelle 5* aufgeführt sind.

Auf die Studiengruppe entfielen davon zwölf Patientinnen. Zu einer Frühgeburt kam es in drei Fällen, bei denen jeweils einmal eine Hypothyreose, ein Uterus bicornis und eine Myomenuklation in der Anamnese angegeben wurde.

In der Kontrollgruppe entband eine Frau in der 36. SSW, bei der vorher bereits

eine Myomenukleation erfolgt war. Die übrigen 15 Patientinnen mit Vorerkrankungen brachten reife Kinder zur Welt.

Für alle übrigen Patientinnen konnten anamnestisch keine vorbestehenden Erkrankungen erhoben werden. Bezüglich der Verteilung vorerkrankter Mütter unterschieden sich die beiden Kollektive nicht signifikant ($p=0,393$).

Tabelle 5 Mütterliche Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Gruppe	SSW der Entbindung	Mögliche Ursache für Frühgeburt
Asthma	KG	40	
	KG	42	
Endokarditis und Morbus Osler	KG	39	
Hepatitis C	KG	38	
Hyperthyreose	KG	42	
Hypertonie	SG	42	
Hypothyreose	SG	35	Vorzeitiger Blasensprung
	KG	39	
	KG	40	
	KG	41	
	KG	42	
Neurodermitis	SG	39	
	SG	41	
	SG	42	
Ovarialinsuffizienz	SG	Reifgeborenes	
Protein S-Mangel	KG	41	
Protein S-Mangel und Uterus myomatosus	SG	39	
Sterilitätsbehandlung	KG	41	
	KG	41	
Systemischer Lupus erythematodes	KG	40	
Uterus bicornis	SG	37	Keine außer Vorerkrankung
Wanderniere	KG	38	
Z. n. Anorexie	KG	40	
Z. n. Bulimie	SG	39	
Z. n. Zervixdilatation	SG	38	
Z. n. Myomenukleation	KG	36	Vorzeitige Wehentätigkeit und Blasensprung
	SG	41	
	SG	36	Uterusruptur

SG = Studiengruppe; KG = Kontrollgruppe

Die einzige Frau der Studiengruppe mit Rekonisation wurde in der 39. SSW von einem reifen Kind entbunden.

5.2.2. Komplikationen in der Schwangerschaft

Untersucht wurden die Häufigkeitsunterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe im Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (*Abb. 12*). Die Daten entstammen den Fragebögen und beruhen auf den anamnestischen Angaben der Frauen sowie Patientenakten für die Geburten an der Universitätsfrauenklinik Jena.

Zusammengefasst trat in der Studiengruppe bei 34 von 66 (51,5 %) Graviditäten mindestens eine Komplikation im Schwangerschaftsverlauf auf, für das Kontrollkollektiv traf diese Tatsache bei 64 von 122 (52,5 %) Fällen zu (*Tab. 6*).

In der Studiengruppe verliefen somit 32 von 66 Schwangerschaften komplikationslos (48,5 %) und in der Vergleichsgruppe 58 von 122 (47,5 %).

Ein signifikanter Unterschied der Schwangerschaftskomplikationen ließ sich durch die vorangegangene LEEP (Studiengruppe) nicht zeigen ($p=1,000$). Auch anhand der Odds Ratio ($OR=0,963$; 95 %-CI [0,529 bis 1,753]) schien sich der operative Eingriff an der Zervix nicht als Risikofaktor für erhöhte Schwangerschaftskomplikationen darzustellen.

Tabelle 6 Schwangerschaftskomplikationen in beiden Kollektiven

	keine SS-Komplikationen	SS mit Komplikationen	Komplikationsrate
Studiengruppe	32	34	51,5 %
Kontrollgruppe	58	64	52,5 %
Signifikanz	$p=1,000$ (Exakter Test nach Fisher)		

Das nachfolgende Balkendiagramm (*Abb. 12*) zeigt im Überblick die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen Schwierigkeiten in den beiden Kollektiven, wobei einige Frauen gleichzeitig mehrere Probleme hatten, die jeweils einzeln eingegangen sind. Die 59 Komplikationen der Studiengruppe verteilten sich auf 34 Schwangerschaften (Median 1,5 pro Gravidität) und die 101 Probleme in der Vergleichsgruppe auf 64 Schwangerschaften (Median 1,0 pro Gravidität). Statistisch ergaben sich in der Studiengruppe nicht signifikant mehr oder weniger

Komplikationen pro Gravitätät als bei einer Frau aus der Kontrollgruppe ($p=0,693$ im Mann-Whitney-U-Test).

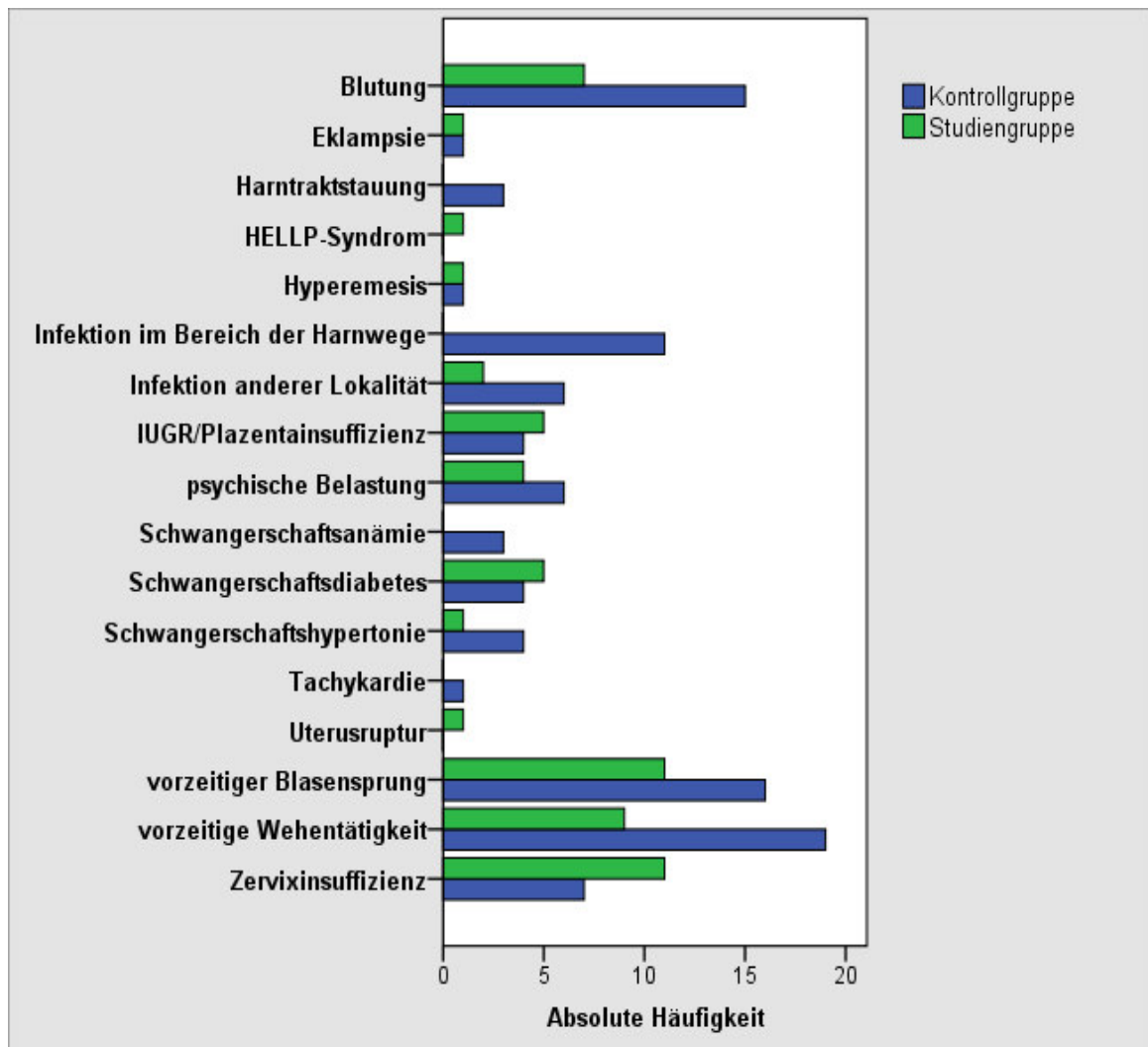


Abb. 12 Komplikationen in der Schwangerschaft in der Studien- und Kontrollgruppe

Bezugnehmend auf alle Komplikationen kam es in beiden Kollektiven am häufigsten zu einem vorzeitigen Blasensprung (Studiengruppe 18,6 % vs. Kontrollgruppe 15,8 %), einer vorzeitigen Wehentätigkeit (15,3 % vs. 18,8 %) und Blutungen in der Schwangerschaft (11,9 % vs. 14,9 %). Eine Zervixinsuffizienz trat häufig in der Studiengruppe (18,6 %) und eine Infektion im Bereich der Harnwege im Kontrollkollektiv (10,9 %) auf. Alle übrigen aufgeführten Probleme lagen bei beiden Patientengruppen in ihrem Auftreten unter 10,0 %.

Einige Komplikationen sollen im Folgenden wegen ihrer Bedeutung bezüglich der Konisation noch einmal detaillierter betrachtet werden.

5.2.2.1. Zervixinsuffizienz

Insgesamt kam es während der Schwangerschaft 18-mal zu einer Schwäche des Gebärmutterhalses (Abb. 13). Davon befanden sich 11 Fälle in der Studiengruppe, dies entspricht einem Anteil von 16,7 % (11 von 66) betroffener Frauen. Die übrigen 7 Kasus waren in der Kontrollgruppe und bilden somit einen Anteil von 5,7 % (7 von 122).

Das Auftreten einer Zervixinsuffizienz unterschied sich zwischen beiden Kollektiven signifikant ($p=0,020$). Das Risiko einer Gebärmutterhalsschwäche war nach einer LEEP (Studiengruppe) im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als das Dreifache erhöht (OR=3,286; 95 %-CI von 1,208 bis 8,037).

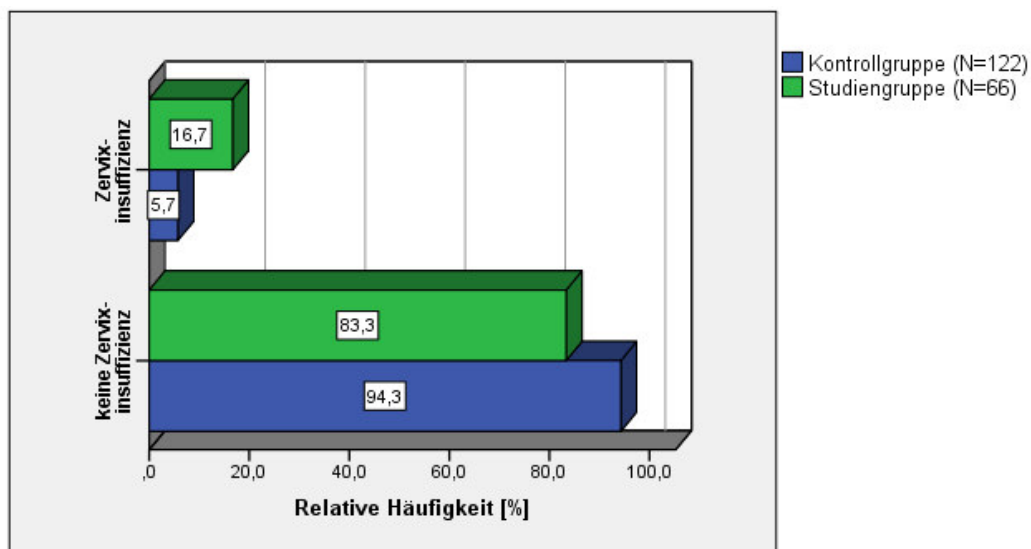


Abb. 13 Gruppenvergleich bezüglich Zervixinsuffizienz

Strenger betrachtet, spricht man nur bei einer Verkürzung ohne Wehen von Zervixinsuffizienz. Dies war in der Studiengruppe viermal der Fall und in der Kontrollgruppe einmal. Eine Gebärmutterhalsverkürzung mit vorzeitiger Wehentätigkeit trat in dem Studienkollektiv in den übrigen sieben Fällen und in der Vergleichsgruppe sechsmal auf.

In der Studiengruppe kam es im Mittel in der 25. SSW ± 8 (N=11) und in der Kontrollgruppe in der 28. SSW ± 5 (N=5) zu einer Zervixinsuffizienz.

Zur Therapie der Zervixinsuffizienz stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die durchgeführten Behandlungsoptionen konnten aus den vorliegenden Daten für 17 der 18 Graviditäten mit Zervixinsuffizienz erhoben werden (Tab. 7).

Tabelle 7 Behandlungsmöglichkeiten bei Zervixinsuffizienz

Therapieoptionen	Häufigkeit
Ruhe	2
Ruhe und mindestens 1 Tokolytikum	13
davon > Magnesium	7
> Partusisten	1
> Nicht näher bezeichnetes Tokolytikum	2
> Magnesium, Contraspasmin	2
> Magnesium, Nitroderm	1
Cerclage und Tokolytikum	2
davon > Magnesium	1
> Magnesium und Nitroderm	1

Die Cerclage nach McDonald wurde bei einer Patientin in der 15. SSW prophylaktisch durchgeführt, da sie in der Anamnese bereits einen Z. n. Frühgeburt in der 24. SSW aufwies und die Zervix bei der aktuellen Schwangerschaft in der 15. SSW schon eine Verkürzung auf 25 mm zeigte. Ab der 25. SSW wurde die Frau wegen zusätzlicher vorzeitiger Wehentätigkeit mit Magnesium und Bettruhe behandelt. In der 36. SSW fand die geplante Lösung des Muttermundverschlusses statt und in der laufenden 37. SSW wurde das Kind geboren.

Der andere operative Muttermundverschluss erfolgte in der 24. SSW nach dem sich die Zervix auf 11 mm mit Trichterbildung verkürzt hatte. Wegen der Zervixverkürzung und vorzeitigem Wehentätigkeit war begleitend eine Therapie mit Nitroderm und Magnesium ordiniert wurden. Die primäre Sectio wurde in der 28. SSW unter dem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom durchgeführt.

Die Zervixinsuffizienz gilt als möglicher Risikofaktor für eine Frühgeburt (siehe auch *Tab. 8*). Vier der elf Frauen (36,4 %) mit Zervixinsuffizienz aus der Studiengruppe wurden vor der vollendeten 37. SSW entbunden. In der Kontrollgruppe kamen in den sieben Schwangerschaften mit Zervixinsuffizienz drei Kinder zu früh auf die Welt (42,9 %).

5.2.2.2. Vorzeitige Wehentätigkeit

In der Studiengruppe hatten 9 von 66 Frauen (13,6 %) und in der Vergleichsgruppe 19 von 122 Frauen (15,6 %) vor der 37. SSW Wehen (*Abb. 14*).

Weder ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich vorzeitiger Wehen ließ

sich berechnen ($p=0,832$) noch die LEEP als Risikofaktor für eine vorzeitige Wehentätigkeit darstellen ($OR=0,856$; 95 %-CI [0,363-2,016]).

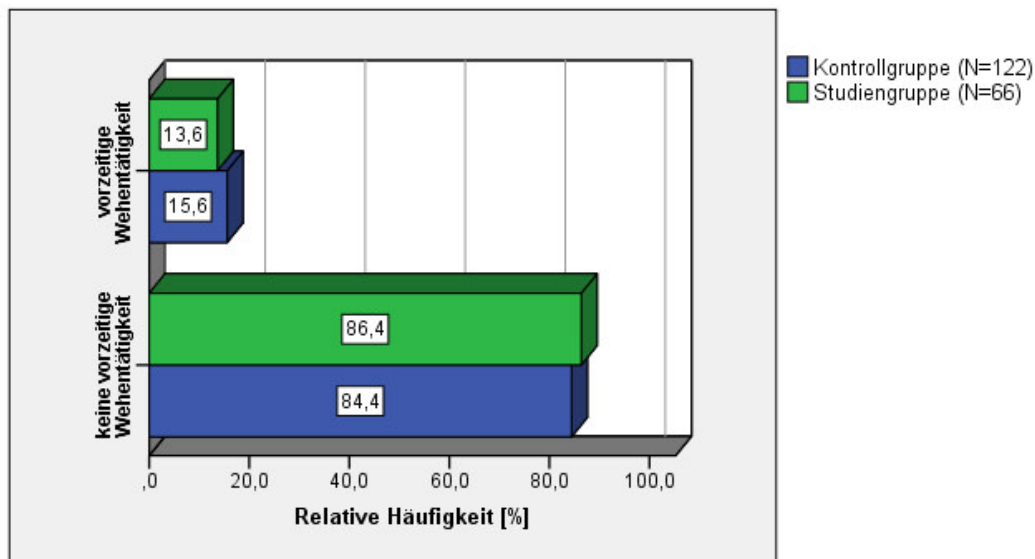


Abb. 14 Gruppenvergleich bezüglich der vorzeitigen Wehentätigkeit

5.2.2.3. Vorzeitiger Blasensprung

Ein vorzeitiger Blasensprung konnte insgesamt bei 27 Frauen erfasst werden, davon 11-mal (16,7 %) in der Studien- und 16-mal (13,1 %) in der Kontrollgruppe (Abb. 15). Keinen vorzeitigen Blasensprung hatten 55 Patientinnen (83,3 %) mit Konisation vor der Schwangerschaft und 106 Frauen (86,9 %) ohne LEEP vor der Gravidität.

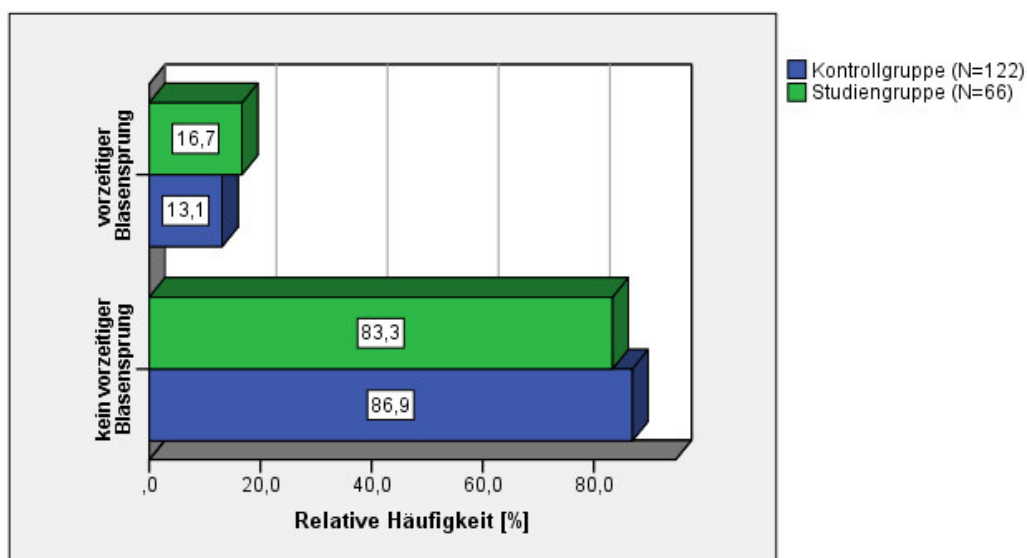


Abb. 15 Gruppenvergleich bezüglich des vorzeitigen Blasensprungs

Aus den erhobenen Daten ging hervor, dass der vorzeitige Blasensprung in beiden Kollektiven scheinbar in ähnlicher Häufigkeit auftrat (OR=1,325; 95 %-CI von 0,576 bis 3,051; $p=0,520$).

Streng genommen muss bei dem vorzeitigen Blasensprung der frühzeitige Blasensprung (vor Wehenbeginn, aber nach der vollendeten 37. SSW) - auch PROM genannt - vom „echten“ vorzeitigen Blasensprung vor der 37. SSW (pPROM) abgegrenzt werden. Nach dieser Definition existieren in den Daten sechs vorzeitige Blasensprünge. Davon traten vier in der Studiengruppe und zwei in der Kontrollgruppe auf. Ein pPROM im Studienkollektiv trat in der laufenden 18. SSW nach einer Amniozentese auf; das Kind kam aber als Reifgeborenes in der 41. SSW zur Welt. Infolge der übrigen fünf vorzeitigen Blasensprünge kam es zur Frühgeburt.

In allen übrigen oben genannten 21 Fällen handelt es sich somit eigentlich um frühzeitige Blasensprünge (PROM) mit Entbindungen nach der 37. SSW.

5.2.3. Geburtskomplikationen

Die Erhebung der Probleme während der Entbindung ergab bei 28 von 66 Patientinnen (42,4 %) in der Studiengruppe und 58 von 122 (47,5 %) in der Vergleichsgruppe Komplikationen (*Abb. 16*). Unauffällige Geburtsverläufe fanden sich somit bei 57,6 % (38 von 66) des Studienkollektives und 52,5 % (64 von 122) des Kontrollkollektives.

Ein signifikanter Risikounterschied für das Auftreten von Geburtskomplikationen in Schwangerschaften nach vorangegangener LEEP (Studiengruppe) präsentierte sich nicht ($p=0,542$; OR=0,813; 95 %-CI von 0,445 bis 1,487).

Am häufigsten musste eine Geburtseinleitung durchgeführt werden - zum einen wegen Terminüberschreitung, zum anderen wegen Plazentainsuffizienz, IUGR, vorzeitigem Blasensprung, (Prä-) Eklampsie. Letztere Ursachen wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Laut der erhobenen Zahlen musste im Studienkollektiv bei 14 von 66 Patientinnen (21,2 %) und in der Vergleichsgruppe bei 25 von 122 Frauen (20,5 %) die Geburt eingeleitet werden.

Ein weiteres Problem stellt der Geburtsstillstand unterschiedlicher Genese dar. Neben Fällen mit bekannter Ursache (Fehlhaltung des Kindes, Wehenschwäche)

fand sich zum Teil keine weitere Erklärung in den erhobenen Daten. Insgesamt trat ein Geburtsstillstand bei 10 von 66 (15,2 %) Partus in der Studiengruppe und bei 16 von 122 (13,1 %) der Kontrollgruppe auf.

Außerdem behinderte eine Fehllage des Kindes in der Vergleichsgruppe achtmal den Geburtsvorgang und im Studienkollektiv einmal.

Seltene Probleme stellten eine Amnioninfektion, eine fetale Asphyxie, eine postpartale Atonie oder eine Nabelschnurumschlingung dar.

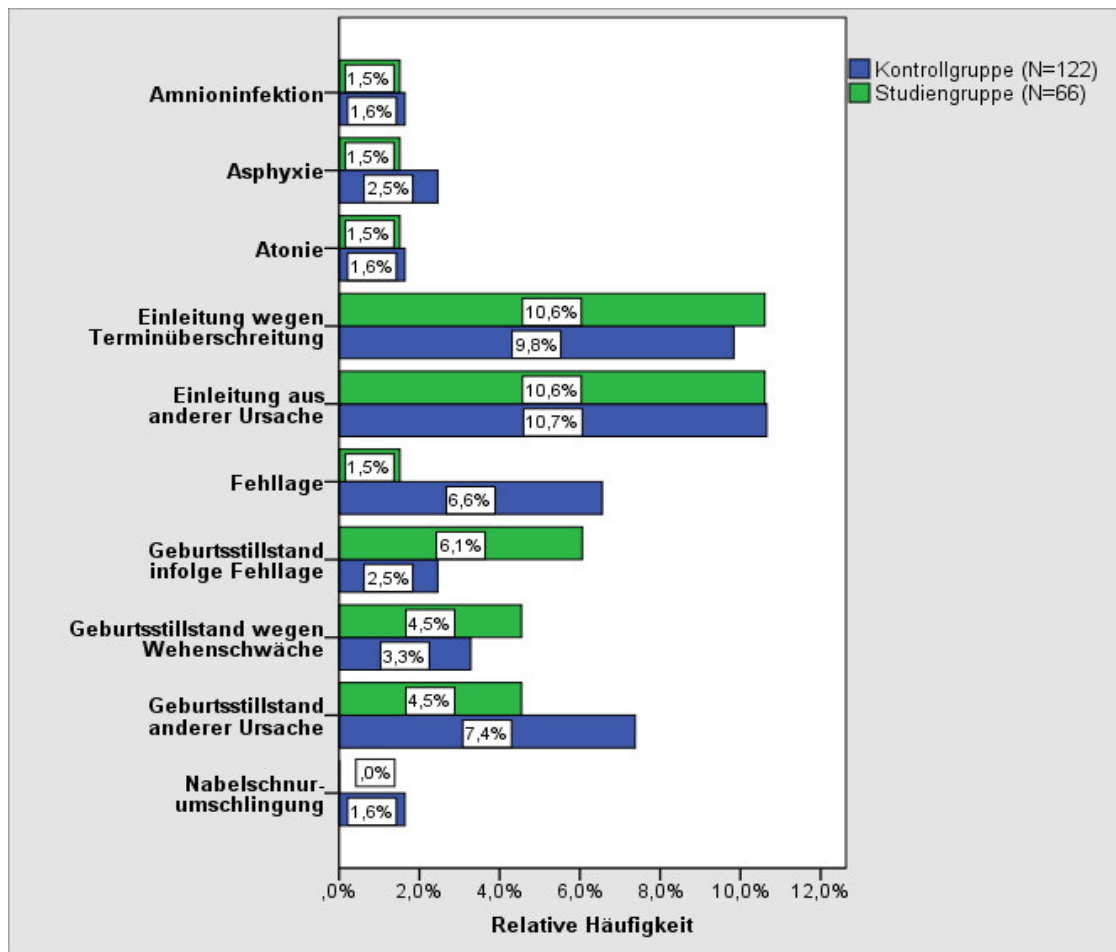


Abb. 16 Komplikationen während der Geburt

5.2.4. Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Die Einflüsse, die zu einer Frühgeburt führen können, bilden ein komplexes Netz. Die *Tabelle 8* gibt einen ersten Überblick über das Auftreten der bekannten Risikofaktoren in der untersuchten Population. Die genauere Betrachtung der Risiken erfolgt im weiteren Text. Es wurden die Prävalenzen im Gruppenvergleich und der jeweilige Frühgeburtenanteil erhoben. Außerdem erfolgte eine Signifikanzprüfung auf mögliche Unterschiede zwischen der Studien- und Vergleichsgruppe

mit dem Exakten Test nach Fisher. Der angegebene Signifikanzwert bezieht sich auf das Vorkommen des jeweiligen Risikofaktors in beiden Kollektiven (*Tab. 8*). Die Frühgeburtenraten wurden nur erfasst und nicht weiter statistisch ausgewertet.

Die relative Häufigkeit für sieben der neun Risikofaktoren lag in der Studiengruppe über der des Kontrollkollektivs. Die letztgenannte Gruppe vereinte mit zwei von neun Risiken somit weniger bekannte Einflussfaktoren auf sich.

Betrachtet man allerdings die Frühgeburtenraten, zeigte sich ein ausgeglicheneres Bild. Bei fünf von neun Risiken kamen in der Studiengruppe mehr Frühgeborene zur Welt; in den übrigen vier Fällen traf dies auf die Vergleichsgruppe zu.

Wichtig ist aber, dass sich einzig bei dem Altersrisiko (<18. oder >35. Lebensjahr) und der Zervixinsuffizienz ein signifikanter Unterschied zwischen dem Studien- und Kontrollkollektiv ($p=0,001$ bzw. $p=0,020$) präsentierte. In allen übrigen aufgeführten Faktoren unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant, auch wenn gewisse Diskrepanzen bestanden.

Einen genaueren Überblick über die erhobenen mütterlichen Vorerkrankungen, Uterusfehlbildungen sowie vorangegangenen Sterilitätsbehandlungen und daraus möglicherweise resultierenden Frühgeburten gibt die *Tabelle 5*. Auf die Zervixinsuffizienz wurde bereits im Abschnitt 5.2.2.1. und auf das mütterliche Alter am Entbindungstag unter 4.1. eingegangen. Detailliertere Informationen zu den übrigen Risiken folgen im weiteren Ergebnisteil.

Zu drei weiteren bekannten Risikogruppen - Mehrlingsschwangerschaft, fetale Fehlbildung und niedriger sozioökonomischer Status - wurden in dieser Studie keine Daten erhoben.

Tabelle 8 Bekannte Risikofaktoren im Gruppenvergleich

Risikofaktoren	Studiengruppe		Kontrollgruppe		<i>p</i> -Wert *
	<i>Häufigkeit</i>	davon Frühgeburt	<i>Häufigkeit</i>	davon Frühgeburt	
Altersrisiko (<18. oder >35. LJ)	13/66 (19,7 %)	5/13 (38,5 %)	5/122 (4,1 %)	0/5	0,001
Eklampsie, HELLP-Syndrom	2/66 (3,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/122 (0,8 %)	0/1	0,282
Geschlechtsinfektionen in SS	11/66 (16,7 %)	2/11 (18,2 %)	14/120 (11,7 %)	1/14 (7,1 %)	0,373
Mütterliche Vorerkrankungen, Sterilitätsbehandlung	12/66 (18,2 %)	3/12 (25,0 %)	16/122 (13,1 %)	1/16 (6,3 %)	0,393
Rauchen in der SS	12/65 (18,5 %)	0/12	29/102 (28,4 %)	1/29 (3,4 %)	0,197
Vaginale Blutung	7/66 (10,6 %)	0/7	15/122 (12,3 %)	3/15 (20,0 %)	0,816
Zervixinsuffizienz	11/66 (16,7 %)	4/11 (36,4 %)	7/122 (5,7 %)	3/7 (42,9 %)	0,020
Z. n. Abort, Abruptio, EUG	21/66 (31,8 %)	5/21 (23,8 %)	31/122 (25,4 %)	2/31 (6,5 %)	0,394
Z. n. Frühgeburt	3/66 (4,5 %)	1/3 (33,3 %)	4/122 (3,3 %)	2/4 (50,0 %)	0,698
Fetale Fehlbildungen, sozioökonomischer Status			nicht erhoben		
Mehrlingsschwangerschaften			vorher ausgeschlossen		

* Der p-Wert wurde für jeden Risikofaktor aus einer Kreuztabelle (Vorkommen/Nichtvorkommen des Risikofaktors bzw. Studien- /Kontrollgruppe) mit dem Exakten Test nach Fisher berechnet, um mögliche Gruppenunterschiede zu finden.

5.2.4.1. Infektionen in der Schwangerschaft

Die *Tabelle 9* zeigt einen Überblick über die erhobenen Infektionserreger und mögliche Komplikationen. Unter den infizierten Frauen traten insgesamt in 14 Fällen Probleme auf, in deren Folge es im Studienkollektiv zweimal und in der Vergleichsgruppe einmal zu einer Geburt vor der vollendeten 37. SSW kam.

Tabelle 9 Erreger, Komplikationen, Frühgeburt im Fall einer Infektion

Erreger		Frühgeburt	Komplikation
Studiengruppe			
Candida albicans		Nein	Nein
Chlamydien		Nein	Nein
Chlamydien, Pilze		Nein	vaginale Blutung
Enterobius vermicularis		Nein	Nein
Humane Papillomaviren		Nein	vWT, ZI, vBS
Nicht näher klassifizierter Vaginalpilz		Nein	Nein
		37. SSW	vWT, ZI, prophylaktische Cerclage
Pseudomonaden, Klebsiellen		33. SSW	AIS, vBS, vWT, ZI
Staphylococcus aureus		Nein	vWT, ZI
Streptokokken		Nein	Nein
		Nein	vWT
Kontrollgruppe			
Candida	Albicans	Nein	Nein
	Dubliniensis	Nein	Nein
	nicht näher klassifiziert	Nein	vWT, ZI
Chlamydien		Nein	vBS
		Nein	Nein
Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Pilze		Nein	Pyelonephritis, vWT
Enterokokken, koagulasenegative Staphylokokken		Nein	vWT
Enterokokken, Streptokokken, Klebsiella oxytoca, Candida albicans		28. SSW	AIS, ZI, vWT, Cerclage
Escherichia coli		Nein	vBS, vaginale Blutung
Humane Papillomaviren		Nein	Nein
		Nein	Nein
Streptokokken		Nein	Nein
		Nein	ZI
Streptokokken Gruppe C, Staphylococcus epidermidis und aureus		Nein	vBS, vaginale Blutung

AIS = Amnioninfektionssyndrom

In der Studiengruppe gelang bei 11 von 66 Schwangeren (16,7 %) ein Keimnachweis. Bei den übrigen 55 Frauen (83,3 %) war der mikrobiologische Befund unauffällig. Für die Kontrollgruppe ließen sich nur bei 120 der 122 Patientinnen Informationen zum mikrobiologischen Befund erfassen. Davon präsentierte sich bei 14 der 120 Frauen (11,7 %) ein positiver Erregernachweis. Bei den verbleibenden 106 Schwangeren (88,3 %) ergab sich ein negativer Befund.

Im Vergleich positives versus negatives mikrobiologisches Ergebnis fand sich zwischen den beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied ($p=0,373$).

Ob ein auffälliger mikrobiologischer Befund bzw. der Nachweis einer Infektion das Frühgeburtsrisiko erhöht, wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl im Gruppenvergleich und der damit geringen Aussagekraft statistisch nicht weiter analysiert.

5.2.4.2. Raucherstatus

Im Aufnahmegespräch vor der Schlingenkonisation gaben in der Studiengruppe 35 von 66 (53,0 %) und im Vergleichskollektiv 57 von 122 Frauen (46,7 %) an Raucherin zu sein. Daraus abgeleitet, bot sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,447$).

In der Studiengruppe fanden sich 12 von 65 Frauen (18,5 %), die während der Schwangerschaft geraucht haben, in der Kontrollgruppe waren es 29 Raucherinnen (28,4 %). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant ($p=0,197$).

Der *Tabelle 8* ist zu entnehmen, dass während der Schwangerschaft insgesamt 41 Frauen geraucht haben - verteilt auf beide Kollektive. Davon kam nur ein Kind vor der vollendeten 37. SSW in der Kontrollgruppe (3,4 %; 1 von 29) zur Welt. Alle Übrigen waren Reifgeborene.

Zur Darstellung kommen die prozentualen Anteile der Nikotinkonsumentinnen (*Abb. 17*). Wegen der Vergleichbarkeit flossen nur die Fälle ein, für die sowohl zum Zeitpunkt der Operation als auch während der Gravidität eine Aussage zum Rauchverhalten existiert. Somit entfielen einige Daten, da nicht immer Informationen zum Konsum während der Schwangerschaft erfassbar waren.

Verglich man den Anteil an Raucherinnen zum Operationszeitpunkt und während der Schwangerschaft, zeigte sich in beiden Kollektiven eine deutliche Reduktion während der Gravidität (*Abb. 17*). Sank der Raucheranteil in der Kontrollgruppe

um 16,7 % (von 45,1 % auf 28,4 %), reduzierte er sich in der Studiengruppe sogar um 33,8 % (von 52,3 % auf 18,5 %).

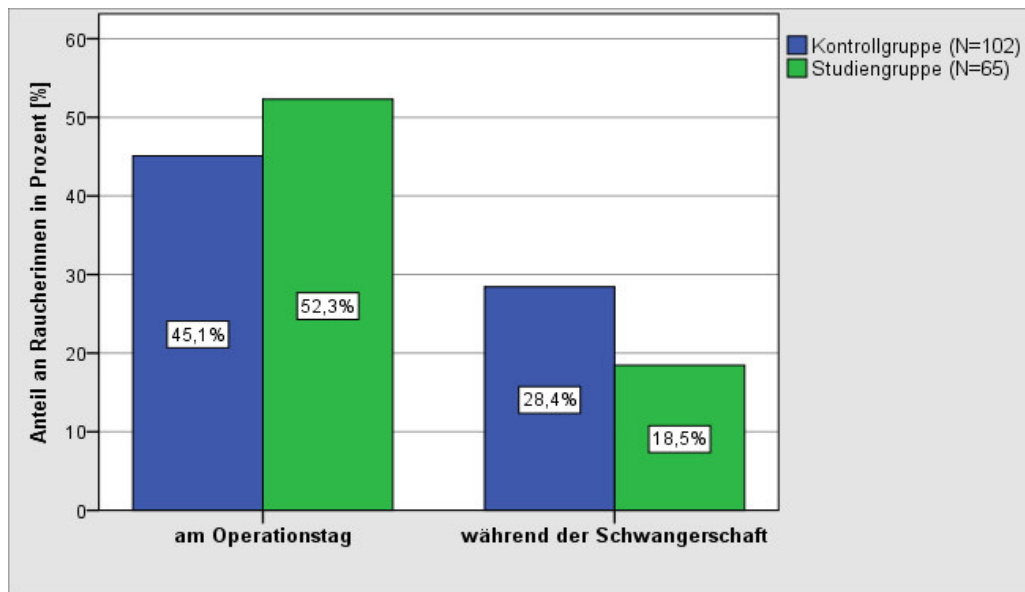


Abb. 17 Raucheranteil am Operationstag und während der Schwangerschaft

Der Anteil an Raucherinnen, deren Nikotinkonsum sich während der Schwangerschaft veränderte, war in beiden Kollektiven signifikant ($p < 0,001$; siehe 9.2. *Tabelle Anhang 3 und 4*).

5.2.4.3. Weitere Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Eine Eklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom traten bei insgesamt zwei Patientinnen der Studiengruppe auf und führten in beiden Fällen zu einer späten Frühgeburt. In der Kontrollgruppe fand sich ein Fall einer Eklampsie bei dem es nicht zu einer vorzeitigen Entbindung kam.

Vaginale Blutungen können ebenfalls mit einem gesteigerten Frühgeburtsrisiko einhergehen. In der Studiengruppe traten in 7 Fällen Blutungen auf; Frühgeburten resultierten daraus aber nicht. Fünfzehnmal kam es im Kontrollkollektiv während der Schwangerschaft zu einer Blutung und davon in 3 Fällen zu einer Frühgeburt. Signifikante Unterschiede im Auftreten der Risikofaktoren „Eklampsie bzw. HELLP-Syndrom“ und „vaginale Blutung“ existierten zwischen beiden Gruppen nicht (*Tab. 8*).

Schon das mütterliche Alter am Entbindungstag unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$, *Abb. 6*). Besonders für die Altersgruppen unter 18

bzw. über 35 Jahren wird das Frühgeburtenrisiko als erhöht beschrieben. In der Studiengruppe gehörten 13 Frauen diesem Risikokollektiv an (je 5 Fälle einer 36- bzw. 37-Jährigen, je 1 Fall einer 38-, 39- und 40-Jährigen). Davon traten in 5 von 13 Fällen (38,5 %) Frühgeburten ein. Für die Vergleichsgruppe ermittelten wir 5 Patienten in diesen Altersgruppen (1 Fall einer 16-Jährigen, 3 Fälle einer 36-jährigen Schwangeren und 1 Fall einer 40-Jährigen), welche alle reifgeborene Kinder bekamen. Die beiden analysierten Gruppen (*Tab. 8*) unterschieden sich signifikant ($p=0,001$); in der Studiengruppe war das risikobehaftete Alter mehr als fünfmal häufiger ($OR=5,740$; 95%-CI [1,947-16,922]) vertreten.

Frauen, welche vor der in die Studie eingeschlossenen Schwangerschaft bereits eine Frühgeburt hatten, stellen in unseren Daten Einzelfälle dar. So gaben 3 von 66 Patientinnen der Studien- und 4 von 122 Frauen der Kontrollgruppe in der Anamnese einen Zustand nach einer Frühgeburt an.

Häufiger war ein Abort, eine Abruption oder eine Extrauterin gravidität vorausgegangen - im Studienkollektiv bei 21 von 66 gegenüber 31 von 122 Frauen in der Kontrollgruppe.

Im Auftreten der Risiken „Zustand nach Frühgeburt“ und „Zustand nach Abort, Abruption, Extrauterin gravidität“ ergab sich zwischen den Kollektiven kein signifikanter Unterschied (*Tab. 8*).

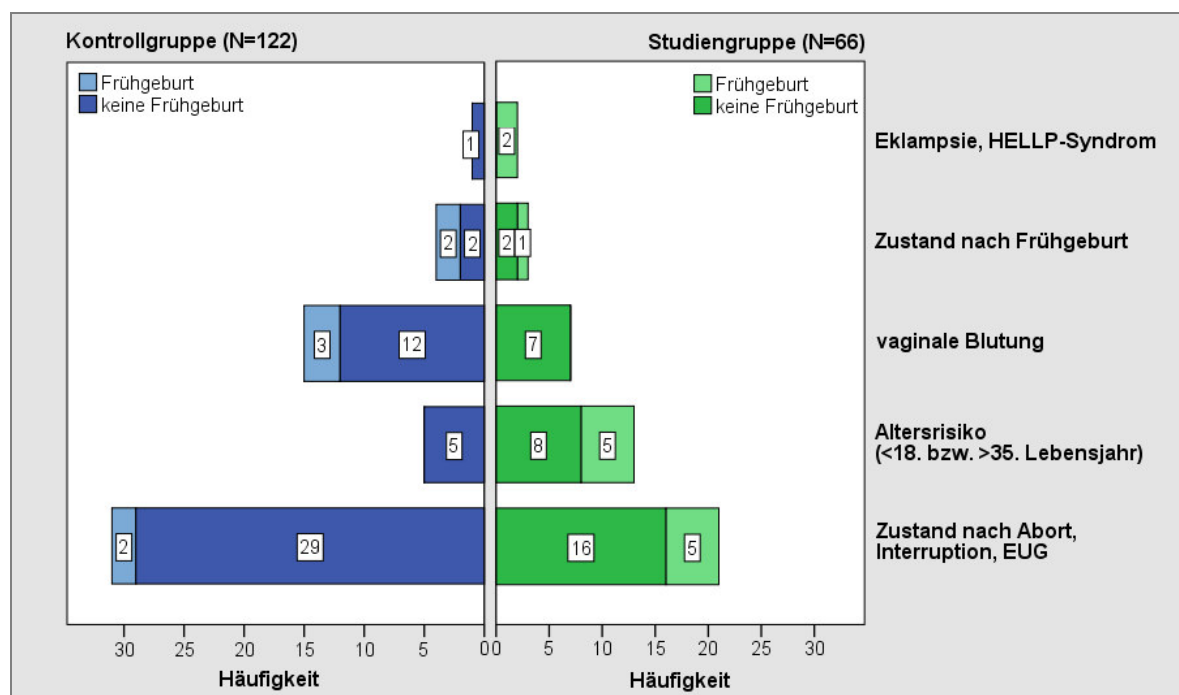


Abb. 18 Weitere Risikofaktoren im Gruppenvergleich unterteilt nach Früh- und Reifgeborenen

Über die unter 5.2.4.3. zusammengefassten möglichen Risikofaktoren gibt die *Abbildung 18* einen abschließenden Überblick. Getrennt nach Studien- und Kontrollgruppe kommt die Anzahl Früh- und Reifgeborener zur Darstellung.

5.2.4.4. Schlingenkonisation

Um mögliche Unterschiede der beiden Kollektive aufzuzeigen, erfolgte eine Gegenüberstellung in Bezug auf den CIN-Schweregrad sowie die operative Komplikationsrate (*Tab. 10*), auch wenn die Komplikationen bzw. der Dysplasiegrad keinen Einfluss auf die Gravidität der Kontrollpatientinnen haben, weil die LEEP erst nach der Entbindung stattfand.

Tabelle 10 Gruppenvergleich bezüglich Dysplasiegrad und Komplikationsrate

	Kontrollgruppe (N=122)		Studiengruppe (N=66)		p-Wert
keine CIN	31	25,4 %	7	10,6 %	0,549
CIN I	8	6,6 %	7	10,6 %	
CIN II	24	19,7 %	20	30,3 %	
CIN III	49	40,2 %	30	45,5 %	
pT1a	7	5,7 %	2	3,0 %	
pT1b	2	1,6 %	0	0,0 %	
pT2b	1	0,8 %	0	0,0 %	1,000
Intraoperative Komplikationsrate	2	1,6 %	1	1,5 %	
Postoperative Komplikationsrate	6	4,9 %	4	6,0 %	0,743

Die Verteilung der Neoplasieschweregrade scheint ähnlich zu sein, denn ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung konnte zwischen den beiden Gruppen nicht berechnet werden ($p=0,549$).

Weder die intra- noch die postoperative Komplikationsrate (*Tab. 10*) unterschied sich signifikant ($p=1,000$ bzw. $p=0,743$) zwischen beiden Kollektiven.

Der Anteil an Früh- und Reifgeborenen, verteilt auf die verschiedenen Dysplasie-stufen, wurde erhoben, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko zu hinterfragen.

Diese Analyse erfolgte allerdings nur für die Studiengruppe (N=66). Denn für das Kontrollkollektiv ist die Schwere der Entartung für die Schwangerschaft und

Entbindung nicht von Bedeutung, weil die zervikale intraepitheliale Neoplasie erst nach der Schwangerschaft auftrat.

Als Vorbemerkung ist zu sagen, dass es sich in der Auswertung um eine selektive Gruppe handelt, da nur die operierten Frauen eingegangen sind und die Hauptindikation für eine Konisation eine CIN III-Läsion darstellt. Vermutlich war deshalb für die schwere Dysplasie in beiden Subgruppen die größte Fallzahl zu erheben. Die Verteilung kann man der *Tabelle 11* entnehmen. Eine weitere statistische Aussage erscheint aufgrund der geringen Anzahl nicht sinnvoll.

Tabelle 11 Häufigkeit von Reif- und Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Dysplasieschweregrad

Schweregrad	Absolute Anzahl an Reifgeborenen Frühgeborenen		Relativer Anteil an Frühgeborenen
Keine CIN	6	1	14,3 %
CIN I	5	2	28,6 %
CIN II	18	2	10,0 %
CIN III	26	4	13,3 %
pT1a	1	1	50,0 %

Im Weiteren sollte untersucht werden, ob eine zur Schlingenkonisation zeitnah eingetretene Schwangerschaft mit einer veränderten Frühgeburtenrate einhergeht. Deshalb wurde für die Frauen der Studiengruppe (N=65) der Abstand zwischen dem Operations- und Entbindungstag bestimmt.

Bei den zeitgerechten Entbindungen betrug der mittlere Abstand zwischen LEEP und Geburt 1130 Tage ($\pm 3,09$ Jahren) und der Median lag bei 1011 Tagen ($\pm 2,77$ Jahren) nach der Konisation. Für die Graviditäten, die mit einer Frühgeburt endeten, zeigte die Intervallgröße einen Mittelwert von 1153 Tagen ($\pm 3,16$ Jahren) und einen Median von 660 Tagen ($\pm 1,81$ Jahren).

In Hinblick auf das Intervall präsentiert sich somit ein eher widersprüchliches Bild. Der Mann-Whitney-U-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,444$), sodass die Intervallgröße zwischen Schlingenkonisation und Geburt keinen direkten Einfluss auf den Entbindungszeitpunkt vor bzw. nach der 37. SSW zu haben scheint.

Unter Angabe der Jahre nach der Schlingenkonisation erfolgte die Häufigkeits-erhebung von Reif- und Frühgeborenen (*Tab. 12*). Für eine Schwangerschaft der

Studiengruppe existiert keine Angabe zum genauen Entbindungstag und somit keine Information über den Abstand zur Konisation.

Tabelle 12 Häufigkeit von Reif- und Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Abstand zwischen der Konisation und der Geburt

Abstand LEEP – Geburt in vollen Jahren	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Reifgeborene	12	12	11	9	3	4	3	1	0
Frühgeborene	5	1	1	1	0	0	1	0	1

In den 10 Jahren des Follow-ups wurden die meisten Kinder innerhalb der ersten vier Jahre nach der Schlingenkonisation geboren. Absolut betrachtet kamen bei einer Schwangerschaft innerhalb des ersten Jahres nach der LEEP mit 5 Fällen (29,4 %) die meisten Frühchen zur Welt (Tab. 12). Eine weitere statistische Aussage war auch hier aufgrund des kleinen Kollektivs nicht möglich.

5.2.4.5. Binär logistische Regression der Risikofaktoren

Zur Eruierung möglicher Confounder auf den zu analysierenden Zusammenhang „Schlingenkonisation und Frühgeburt“ erfolgte eine univariate, gruppenunabhängige Vorbetrachtung aller bekannten Risikofaktoren für die Gesamtpopulation (Tab. 13).

Tabelle 13 Gruppenunabhängige Analyse der Risikofaktoren

Erhobene Risikofaktoren	OR	95 %-CI	p-Wert
Altersrisiko (<18. oder >35. LJ)	4,286	1,334-13,773	0,023
Eklampsie, HELLP-Syndrom	19,765	1,703-229,439	0,027
Geschlechtsinfektionen in SS	1,236	0,333-4,590	0,725
Mütterliche Vorerkrankungen, Sterilitätsbehandlung	1,536	0,471-5,008	0,502
Rauchen in der Schwangerschaft	0,150	0,019-1,161	0,046
Vaginale Blutung	1,480	0,395-5,554	0,471
Zervixinsuffizienz	8,379	2,749-25,543	0,001
Z. n. Abort, Abruption, EUG	1,607	0,596-4,337	0,417
Z. n. Frühgeburt	7,734	1,589-37,643	0,024

Daraus abgeleitet erwiesen sich in unseren Daten das Altersrisiko, eine Eklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom, eine Zervixinsuffizienz sowie ein Zustand nach Frühgeburt in einer früheren Schwangerschaft als potentielle Einflüsse für eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW.

Wegen der zum Teil kleinen Fallzahl und einer aufgrund der Studiengröße (Peduzzi et al. 1996) begrenzten Zahl an Kovariaten wurden nur die Faktoren eingeschlossen, welche sich zwischen dem Studien- und Kontrollkollektiv signifikant unterschieden (*Tab. 8*). Somit verblieben für die binär logistische Regression neben der Schlingenkonisation (Studien- und Kontrollgruppe) die zwei Kovariaten Zervixinsuffizienz und Altersrisiko.

Als Referenzgruppe für die Auswertung fungierte in allen Fällen das Kollektiv an Patientinnen, bei denen der Risikofaktor nicht vorlag.

Ohne Berücksichtigung möglicher Confounder war das Frühgeburtsrisiko in der allgemeinen Betrachtung nicht signifikant, aber nach der LEEP doch mehr als doppelt erhöht (OR=2,242; p=0,127). Unter Einbeziehung des signifikanten Faktors „Alter unter 18 oder über 35 Jahre“, welcher das Frühgeburtsrisiko dreifach erhöht, sank das adjustierte Risiko einer vorzeitiger Entbindung durch die Schlingenkonisation auf das 1,7fache (*Tab. 14*).

Tabelle 14 Binär logistische Regression der Risikofaktoren

Risikofaktoren	p-Wert	OR	95 %-CI für OR
Schlingenkonisation	0,282	1,746	0,633 - 4,816
Altersrisiko (<18., >35. LJ)	0,048	3,460	1,014 - 11,811

Referenz ist jeweils das Nichtvorliegen des Risikofaktors

Wurden neben der Konisation beide weiteren signifikanten Kovariaten in die binär logistische Regression eingeschlossen, relativierte sich der Einfluss einer vorangegangenen LEEP auf die Frühgeburtlichkeit weiter (*Tab. 15*).

Die Zervixinsuffizienz stellte mit einem fast 9fach erhöhten Risiko einen deutlich signifikanten Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit dar (OR=8,720). Gehörten die Schwangeren der prädisponierten Altersgruppe an, war das adjustierte Frühgeburtsrisiko mehr als 4fach erhöht (OR=4,573).

Die Risikosteigerung durch eine Schlingenkonisation - kontrolliert für den Effekt der übrigen Risiken - lag gerade einmal bei dem 1,2fachen (OR=1,199; p=0,745).

Tabelle 15 Binär logistische Regression der Risikofaktoren

Risikofaktoren	p-Wert	OR	95 %-CI für OR
Schlingenkonisation	0,745	1,199	0,400 - 3,594
Altersrisiko (<18., >35. LJ)	0,026	4,573	1,204 - 17,373
Zervixinsuffizienz	<0,001	8,720	2,632 - 28,892

Referenz ist jeweils das Nichtvorliegen des Risikofaktors

Nach binär logistischer Regression unter dem Einschluss der genannten Kovariaten relativierte sich der Einfluss der LEEP deutlich - von einer 200%igen Risikosteigerung ohne Adjustierung auf lediglich 20 %.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass sich der Einfluss der Konisation auf die Frühgeburtenrate bei dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z. B. Zervixinsuffizienz) reduziert und die Operation keinen signifikanten Einfluss besitzt.

5.2.5. Entbindungszeitpunkt

Um zu sehen, ob der Eingriff am Gebärmutterhals Einfluss auf den Entbindungszeitpunkt hat, wurde die Schwangerschaftswoche der Geburt in beiden Kollektiven untersucht (*Tab. 16*). In der Studiengruppe trugen die Frauen die Kinder im Mittel 39,3 SSW und in der Kontrollgruppe 39,8 SSW aus, das heißt bis in den Bereich der Reifgeborenen.

Tabelle 16 Mittelwert bzw. Median des Entbindungszeitpunktes

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-bereich
Studiengruppe	39,34	2,064	40,0	3
Kontrollgruppe	39,83	1,855	40,0	2

Aus der *Abbildung 19* liest man für beide Kollektive einen Median in der 40. SSW ab. In der Kontrollgruppe existieren 2 (28. und 35. SSW) und in der Studiengruppe 1 (33. SSW) Ausreißer.

Sowohl der Mittelwert als auch der durch Ausreißer weniger beeinflusste Median lassen vermuten, dass die Kinder beider Gruppen im Mittel zeitgleich geboren wurden. Einen signifikanten Unterschied konnten wir nicht nachweisen ($p=0,103$). Für die 3 fehlenden Geburten ließ sich die genaue Schwangerschaftswoche der Entbindung aus den Fragebögen nicht erheben.

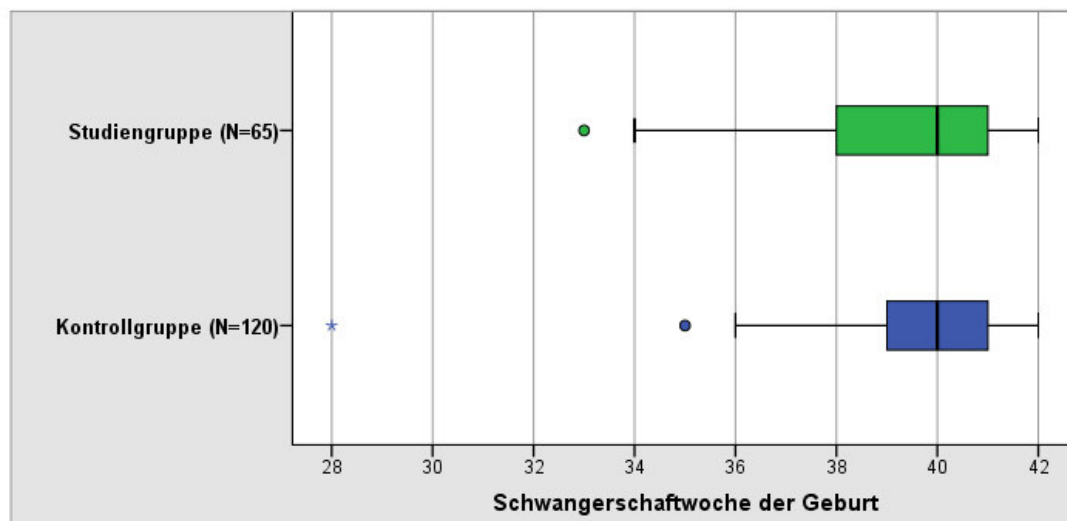


Abb. 19 Schwangerschaftswoche der Entbindung (Median)
(° und * symbolisieren die Ausreißer)

Betrachtet man die Anzahl der Frühgeburten (Abb. 20), so ergab sich für die Studiengruppe eine Frühgeburtenrate von 15,2 % (10 von 66) und für die Kontrollgruppe von 7,4 % (9 von 122). Erkennbar war ein doppelt so hohes Frühgeburtsrisiko nach einer Schlingenkonisation (OR=2,242; 95 %-CI [0,862 bis 5,831]) im Vergleich zu einer nicht operierten Frau. Allerdings ließ sich der Unterschied bezüglich der Frühgeburtsrate zwischen Studien- und Vergleichsgruppe nicht statistisch sichern ($p=0,127$).

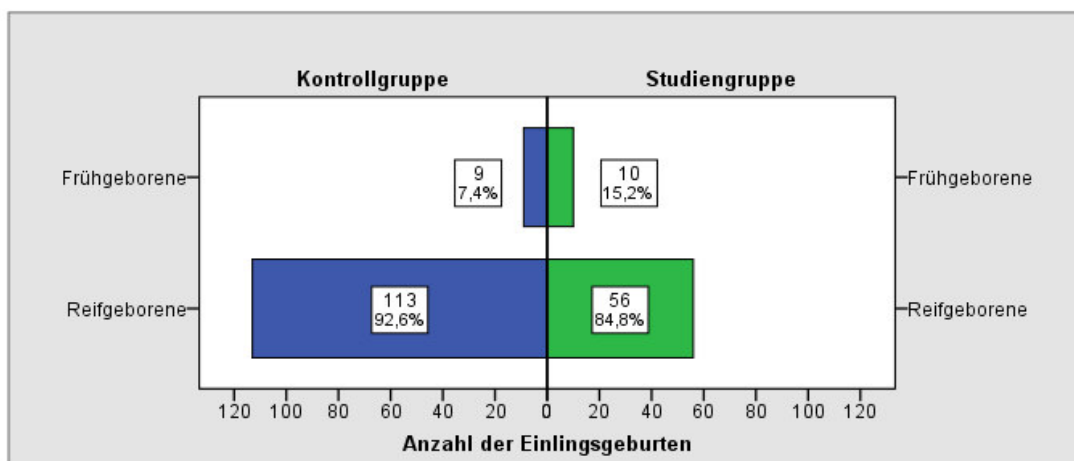


Abb. 20 Anteil der Früh- und Reifgeborenen in beiden Gruppen

Als besondere Risikogruppe gelten Frühgeborene vor der vollendeten 32. SSW. Zur Klärung, ob das Risiko einer solchen frühen Frühgeburt durch die LEEP erhöht wird, wurde der Frühchenanteil für diese Subgruppe eruiert. In der Kontrollgruppe ergab sich eine einzige Geburt vor der 32. SSW, alle übrigen Frühchen in beiden Kollektiven kamen zwischen der 32. und 37. SSW zur Welt (Abb. 21).

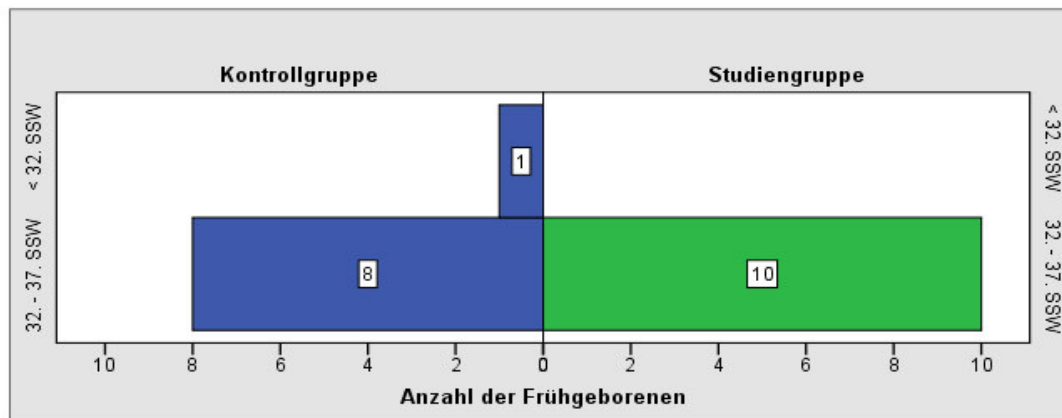


Abb. 21 Häufigkeit der Frühgeborenen nach der SSW

Neben dem Geburtszeitpunkt wird in der Literatur teilweise auch an einem Entbindungsgewicht unter 1500 g ein erhöhtes Risiko festgemacht wird. Dieses Gewicht entspricht bei normaler Entwicklung ungefähr dem Stand der 32. SSW.

Nach dieser Gewichtsdefinition existieren zwei Frühgeborene mit erhöhtem Risiko. In der Kontrollgruppe handelt es sich um das bereits nach Entbindungszeitpunkt erfasste frühe Frühchen, welches bei der Geburt 1130 g wog. Die Schwangerschaft musste in der 28. SSW wegen eines Amnioninfektionssyndroms per primärer Sectio beendet werden. Während der Gravidität war aufgrund einer Zervixinsuffizienz eine Cerclageanlage erfolgt.

Die nach der gewichtsabhängigen Regelung gefährdete Frühgeburt in der Studiengruppe war wegen einer Plazentainsuffizienz und eines HELLP-Syndrom medizinisch indiziert. Die Mutter wurde in der 34. SSW per primärer Sectio entbunden und das Kind besaß ein Geburtsgewicht von 1350 g, weshalb es nach der Gewichtsdefinition zu den frühen und nach der SSW-Definition zu den späteren Frühchen zählt.

Um nicht nur die vorzeitige Entbindung zu untersuchen, wurde auch erhoben, wie oft es zu einer echten Übertragung kam, das heißt zur Geburten in bzw. nach der 42. SSW. Dies entsprach in der Studiengruppe einer Rate von 10,8 % (7 von 65) und im Vergleichskollektiv von 13,3 % (16 von 120) in Bezug auf alle Neugeborenen mit bekannter SSW. Statistisch stellte sich für diesen Sachverhalt kein signifikanter Unterschied dar ($p=0,816$; $OR=0,784$; 95%-CI von 0,305 bis 2,017).

5.2.6. Geburtsgewicht

Die Geburtsgewichte (Tab. 17) konnten in der Studiengruppe für 65 und in der

Vergleichsgruppe für 119 Geburten erhoben werden. Der Mittelwert betrug in der ersten Gruppe 3281 ± 575 g und in der zweiten Gruppe 3266 ± 501 g. Somit ist ersichtlich, dass die Kinder in der Studiengruppe im Mittel nicht leichter waren als im Vergleichskollektiv.

Tabelle 17 Mittelwert bzw. Median des Geburtsgewichtes

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-bereich
Studiengruppe (N=65)	3281 g	575 g	3340 g	660 g
Kontrollgruppe (N=119)	3266 g	501 g	3260 g	630 g

Weniger beeinflusst von den Extremwerten ergaben sich die in der *Abbildung 22* ablesbaren Mediane. In der Studiengruppe lag der Median bei 3340 g und in der Kontrollgruppe bei 3260 g. Ein signifikanter Unterschied in der mittleren Höhe der Geburtsgewichte beider Gruppen ergab sich nicht ($p=0,857$).

Jeweils zwei Ausreißer existierten in der Studiengruppe (1775 g, 1350 g) und in dem Vergleichskollektiv (1950 g, 1130 g).

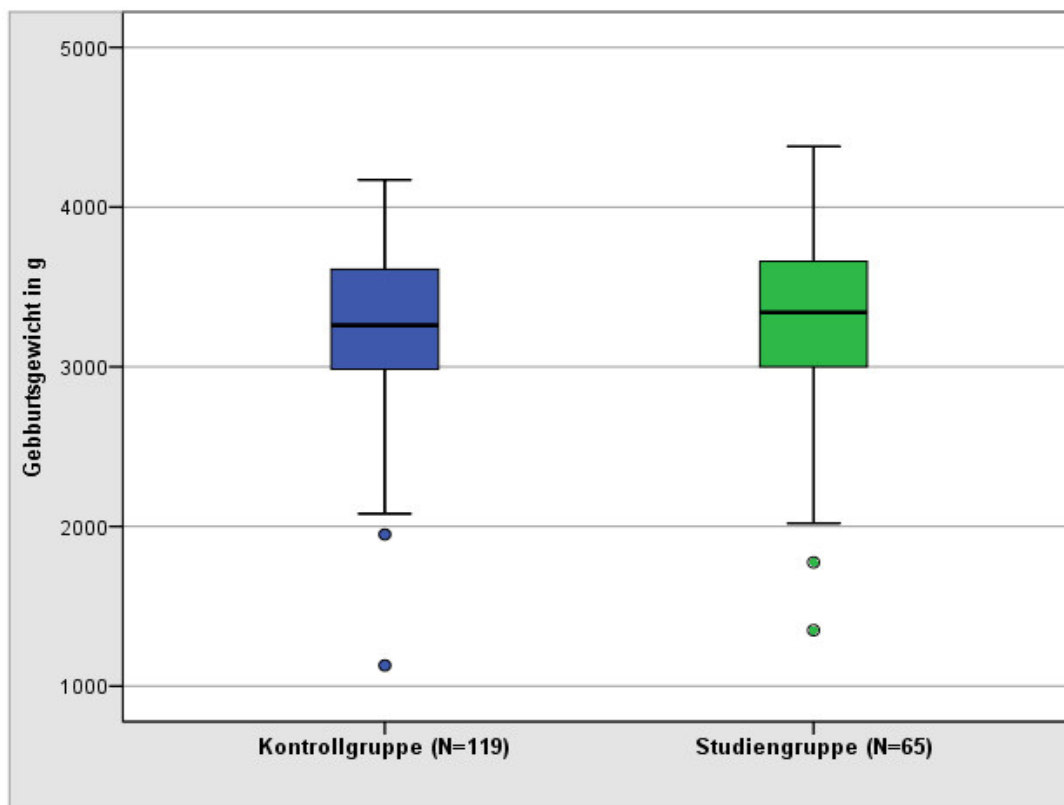


Abb. 22 Vergleich des Entbindungsgewichts (Median)
(° symbolisiert die Ausreißer)

Außerdem wurde die Anzahl der hypotrophen Neugeborenen, das heißt Säuglinge

mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, in beiden Gruppen erfasst. In der Studiengruppe lagen 6 der 65 (9,2 %) bekannten Geburtsgewichte unterhalb der 10. Perzentile und in der Kontrollgruppe waren es 19 von 119 (16,0 %). Prozentual kamen im Vergleichskollektiv mehr Mangelgeborene vor, auch wenn sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mangelgeborenenrate statistisch nicht zeigen ließ ($p=0,262$).

Zusammenfassend findet sich somit kein Einfluss der LEEP auf das Geburtsgewicht.

5.2.7. Entbindungsmodus

Um zu klären, ob eine Konisation in der Anamnese das Risiko für eine operative Entbindung erhöht, wurde die Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi untersucht. Bei der Gegenüberstellung der operativen und der spontanen Kindsentwicklungen (Abb. 23) fand sich bei den Frauen mit der Geburt nach der LEEP eine operative Entbindungsrate von 35,4 % (23 von 65) und bei den Patientinnen mit der Geburt ohne vorangegangene Konisation von 14,8 % (18 von 122).

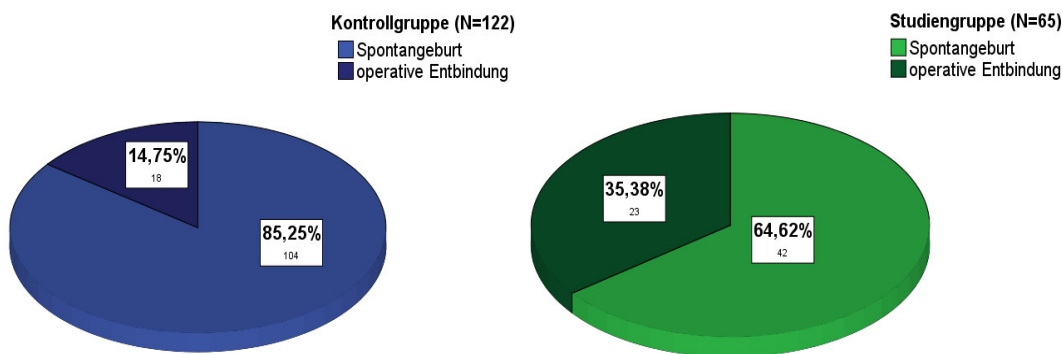


Abb. 23 Gruppenvergleich bezüglich operativer und spontaner Geburt

Aus den vorliegenden Daten ergab sich eine dreifach erhöhte operative Entbindungsrate bei den Frauen, die sich vor der Schwangerschaft einer LEEP unterzogen (Studiengruppe); der Unterschied war statistisch signifikant ($OR=3,164$; 95 %-CI [1,550 bis 6,457]; $p=0,002$).

Im Folgenden wurden die Geburtsmodi (Abb. 24) Spontangeburt und operativ assistierte Geburt (Forceps, Vakuumextraktion) sowie Sectio caesarea einzeln betrachtet. Die Untergruppen primärer, sekundärer und Notkaiserschnitt wurden allerdings zusammengefasst.

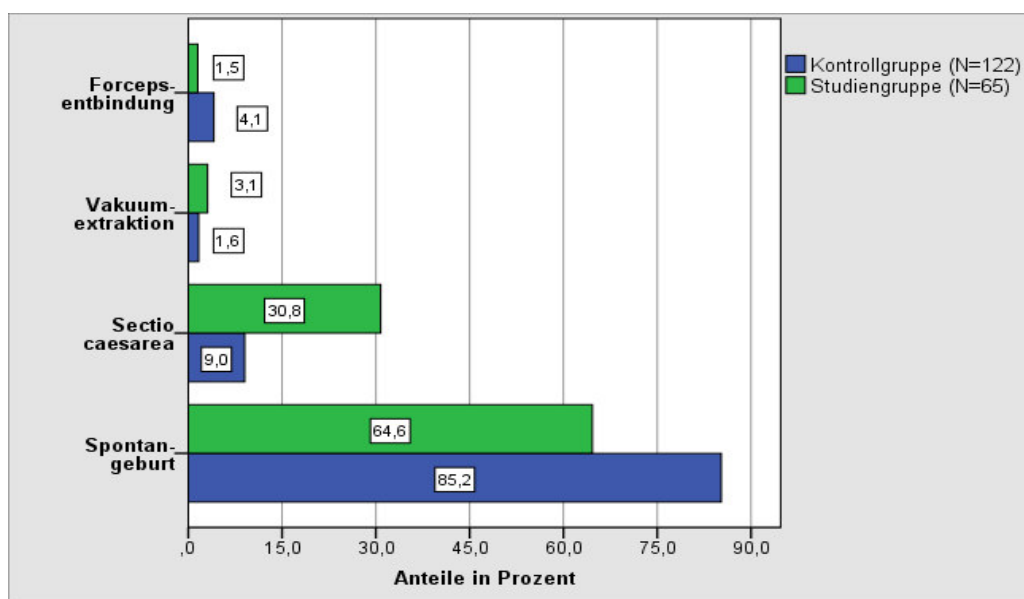


Abb. 24 Entbindungsmodi im Gruppenvergleich

In der Studiengruppe kamen 42 von 65 Kindern (64,6 %) spontan auf die Welt, in der Kontrollgruppe waren es 104 von 122 Neugeborenen (85,2 %).

Die operativen Entbindungen teilten sich in der Studiengruppe auf in eine Forceps-geburt (1,5 %), zwei Vakuumextraktionen (3,1 %) und zwanzig Sectiones (30,8 %). Für eine Schwangerschaft im Studienkollektiv existiert keine Angabe zum Geburtsmodus. In der Kontrollgruppe entschieden sich die Geburtshelfer in fünf Fällen für die Zange (4,1 %), zweimal für die Vakuumglocke (1,6 %) und elfmal (9,0 %) für den Kaiserschnitt.

5.2.8. Subgruppe Frühgeborene

In diesem Abschnitt der Ergebnisauswertung erfolgte eine getrennte Analyse der Untergruppe „Frühgeborene“ in beiden Kollektiven. Diese Subgruppe definiert sich durch die Entbindung vor der vollendeten 37. SSW.

5.2.8.1. Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf

In dem Kollektiv der Frühgeborenen traten in der Studiengruppe bei 8 von 10 (80,0 %) und im Vergleichskollektiv bei 8 von 9 Graviditäten (88,9 %) Schwangerschaftskomplikationen auf.

Unter der Geburt ergaben sich in der Kontrollgruppe bei 4 von 9 (44,4 %) und in der Studiengruppe bei 3 von 10 (30,0 %) Probleme bei der Frühchenentbindung.

Ein signifikanter Unterschied existierte weder bei den Schwangerschafts- ($p=1,000$) noch bei den Geburtskomplikationen ($p=0,650$).

5.2.8.2. Ursachen der Frühgeburt

Die Einteilung der Frühgeburt erfolgt üblicherweise in folgende drei Gruppen - induziert, spontan mit vorzeitigem Wehen bei intakter Fruchtblase und spontan mit vorzeitigem Blasensprung (*Abb. 25*).

Zu einer induzierten Geburtseinleitung aus verschiedenen Ursachen (HELLP, Eklampsie, Blutung usw.) kam es in der Studiengruppe dreimal (30,0 %) und in der Kontrollgruppe einmal (11,1 %). Eine vorzeitige Wehentätigkeit mit intakter Fruchtblase fand sich im Studienkollektiv zweimal (20,0 %) und in der Vergleichsgruppe fünfmal (55,6 %). Als dritte große Ursache für eine Frühgeburt gilt ein vorzeitiger Blasensprung, der in den erhobenen Daten insgesamt sechsmal als Auslöser eruiert wurde, davon dreimal (30,0 %) im Studien- und zweimal (22,2 %) im Vergleichskollektiv.

Drei Fälle mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf konnten den drei Gruppen der Frühgeburtsursachen nicht zugeordnet werden. In der Studiengruppe existierten als mögliche Risikofaktoren bei einer Patientin ein Uterus bicornis sowie anamnestisch ein Zustand nach Abort und bei der anderen Frau ein Zustand nach mehrfachem Abort, ein Alter von 40 Jahren bei der Entbindung und das zeitnahe Eintreten der Schwangerschaft nach der Konisation.

Der Schwangerschaftsverlauf der Frau aus der Kontrollgruppe war anamnestisch unauffällig und Risiken schienen auch nicht zu bestehen.

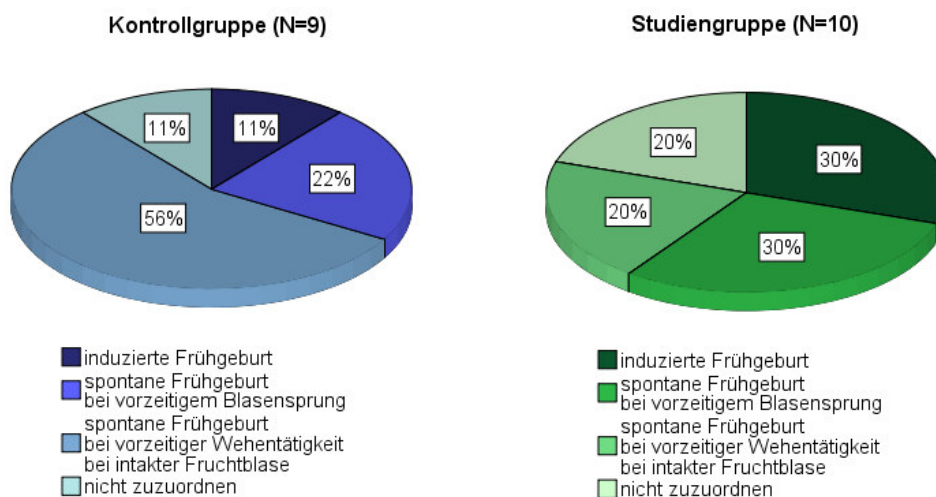


Abb. 25 Häufigkeitsverteilung der Frühgeburtsursachen

Aufgrund der niedrigen Fallzahl sowie deren Aufteilung auf vier Kategorien erfolgte lediglich eine grafische Darstellung (*Abb. 25*). In der Kontrollgruppe bildete die spontane Frühgeburt infolge einer vorzeitigen Wehentätigkeit den größten Anteil und in der Studiengruppe war die spontane Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung bzw. bei vorzeitiger Wehentätigkeit die häufigste Ursache.

5.2.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bezugnehmend auf die Ziele der Arbeit ergaben sich folgende Ergebnisse:

- zu (1) Eine veränderte Komplikationsrate in der Schwangerschaft ergab sich durch die Schlingenkonisation an der Zervix nicht ($OR=0,963$; 95 %-CI [0,529 bis 1,753]; $p=1,000$).
- zu (2) Ein direkter Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der LEEP zur Schwangerschaft und dem Entbindungszeitpunkt schien nicht zu existieren ($p=0,444$).
- zu (3) Ein signifikanter Einfluss der Konisation auf den Zeitpunkt der Entbindung ($p=0,103$) und auf das Geburtsgewicht ($p=0,857$) zeigte sich nicht.
Eine Risikoerhöhung hinsichtlich einer Frühgeburt durch die LEEP stellte sich - insbesondere nach Adjustierung von Alter und Zervixinsuffizienz - nicht dar ($OR=1,199$; 95 %-CI [0,400 bis 3,594]; $p=0,745$).
- zu (4) Die vorangegangene Schlingenkonisation schien die operative Entbindungsrate signifikant zu beeinflussen ($OR=3,164$; 95 %-CI [1,550 bis 6,457]; $p=0,002$). In der Studiengruppe wurden dreimal mehr Frauen operativ entbunden als in der Kontrollgruppe.

In der Gegenüberstellung der Studien- und Kontrollgruppe soll die *Tabelle 18* abschließend die Ergebnisse zusammenfassen. Zur Darstellung kommen die Odds Ratio und Signifikanz für die einzelnen Ergebnisse.

Tabelle 18 Überblick über die Ergebnisse

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz	Odds Ratio mit 95 %-CI
Rate an Schwangerschaftskomplikationen	51,5 %	52,5 %	n. s. (p=1,000)	
Rate an Geburtskomplikationen	42,4 %	47,5 %	n. s. (p=0,542)	
Operative Entbindungsrate	35,4 %	14,8 %	sign. (p=0,002)	
Rate an Mangelgeborenen	9,2 %	16,0 %	n. s. (p=0,262)	
Frühgeburtsrate	15,2 %	7,4 %	n. s. (p=0,127)	
Adjustiertes Frühgeburtsrisiko			n. s. (p=0,745)	
SSW der Geburt (Median)	40	40	n. s. (p=0,103)	
Geburtsgewicht (Median)	3340 g	3260 g	n. s. (p=0,857)	

n. s. = nicht signifikant ($\alpha = 0,05$), sign. = signifikant

6. Diskussion

Im Mittelpunkt der Untersuchung steht der Einfluss einer Schlingenkonisation auf die Schwangerschaft und die Geburt mit besonderem Augenmerk auf die Frühgeburtsrate.

6.1. Schlingenkonisation

Die Indikation zu einer Schlingenkonisation wird laut Leitlinie bei CIN III- oder länger persistierenden CIN II-Läsionen gestellt (AWMF 015/027 2008).

Dies passt auch zum Häufigkeitsgipfel in den vorliegenden Ergebnissen (*Abb. 9*): Die größte Fallzahl ergab sich für den histologischen Befund der höhergradigen Dysplasie, gefolgt von der mittelgradigen. Die übrigen Gruppen (keine Dysplasie, CIN I und Karzinom) fanden sich seltener.

Bei 65,4 % der Frauen beschrieb der Pathologe eine CIN II bis III-Läsion, sodass rückblickend eine indikationsgerechte Therapie mittels LEEP erfolgt ist.

Für die pT1a-Tumore muss eine differenziertere Betrachtung nach Stromainvasion, Tumorgöße und bestehendem Kinderwunsch erfolgen, weil davon das weitere therapeutische Vorgehen abhängt. In der Studiengruppe wurde bei zwei Patientinnen aufgrund noch bestehenden Kinderwunsches das histologisch festgestellte mikroinvasive Karzinom (pT1a1) mit der Schlingenkonisation leitliniengerecht therapiert. In der Kontrollgruppe entschieden sich Ärzte und Patientin nach individuellem Wunsch (abgeschlossene Familienplanung, Sicherheitsbedürfnis usw.) zweimal gegen eine zusätzliche Therapie, in einem Fall für eine Rekonisation, in allen übrigen Fällen der histologischen Diagnose pT1a1 wurde der Uterus vollständig entfernt.

Die Tumore ab Stadium pT1a2 wurden mittels Hysterektomie und z. T. adjuvanter Radiochemotherapie behandelt. Aufgrund der notwendigen Einschlusskriterien finden sich die Zervixkarzinome ab pT1a2 nur in der Kontrollgruppe, da hysterektomierte Frauen in der Studiengruppe naturgemäß nicht eingeschlossen werden konnten.

Bei fehlender Dysplasie und CIN I-Läsionen ist laut Leitlinie primär keine LEEP durchzuführen (AWMF 015/027 2008). Obwohl eine Übertherapie nach Möglichkeit vermieden wird, wurde bei 53 von 188 Frauen (28,2 %) eine Konisation

durchgeführt, bei der die histologische Aufarbeitung der Konisate keine oder nur eine leichtgradige Dysplasie ergab. Das Auftreten dieser histologischen Befunde begründet sich auf der Tatsache, dass sehr kleine CIN III manchmal im Rahmen der Diagnostik mittels Biopsie entfernt oder histologisch überbewertet werden. Auf eine Nachbefundung wurde verzichtet, weil diese spezielle Fragestellung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Dissertation hat. In den eigenen Daten findet sich eine ähnliche Quote wie in einer randomisierten Studie aus Kanada, laut der die Histologie aus der Biopsie (CIN II und schwerer) nur bei 34 von 45 Patientinnen in der LEEP bestätigt werden konnte. Somit wurden in dieser Studie 24,4 % der Frauen übertherapiert, bei denen aufgrund der Biopsie die Indikation zur exzidierenden Therapie gestellt wurde (Mayrand et al. 2007).

Die Schlingenkonisation gilt als komplikationsarme und sichere Behandlungsmethode hochgradiger Dysplasien. Laut aktuellen Erhebungen reichen die Komplikationsraten postoperativ von 3,4 bis 9,8 % und intraoperativ von 1,3 bis 3,5 % (BQS 2009a, Sutthichon und Kietpeerakool 2009).

Ähnliche Dimensionen ergaben sich aus den eigenen Daten (*Abb. 10*) - so kam es bei 5,3 % der Patientinnen (10 von 188) zu postoperativen Komplikationen. Dreimal trat als intraoperatives Problem eine Blutung auf (1,6 %).

Laut Institut für Qualität und Patientensicherheit liegt der Altersgipfel, an dem die meisten Frauen konisiert werden, zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr (BQS 2009a). Dies geht konform mit dem Häufigkeitsgipfel der schweren Dysplasien - im Mittel erkranken Frauen im Alter von 34 Jahren (RKI und GEKID 2013).

Die meisten Frauen in der vorliegenden Untersuchung waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 20 und 39 Jahren alt (*Abb. 11*). Die eigenen Daten lieferten somit einen breiteren Altersgipfel mit einem höheren Anteil an jüngeren Frauen. Eine mögliche Erklärung stellt vermutlich das selektierte Patientengut dar. Aufgrund der für die Analyse notwendigen Geburt kam es wahrscheinlich zur Häufung der jüngeren Patientinnen.

Auch bei selektiver Betrachtung der Patientinnen mit histologisch bestätigter CIN III-Läsion bildeten ebenfalls die 30- bis 39-Jährigen knapp gefolgt von den 20- bis 29-Jährigen die größte Gruppe. Daraus lässt sich die Bedeutung der Untersuchung ableiten, denn für diese Altersgruppe spielt eine mögliche Auswirkung der Schlingenkonisation auf nachfolgende Schwangerschaften eine große Rolle.

6.2. Schwangerschaft und Geburt

6.2.1. Bekannte Risikofaktoren

Die Ursachen einer Frühgeburt sind vielfältig und das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Die Mannigfaltigkeit der Einflüsse gestaltet die Abgrenzung zwischen der Wirkung einer Schlingenkonisation und anderen Risiken schwierig.

Zum einen erfolgte eine Gegenüberstellung aller bekannten Risikofaktoren (*Tab. 8*), bei der sich nur signifikante Unterschiede bei dem Altersrisiko und Auftreten einer Zervixinsuffizienz zwischen der Studien- und Kontrollgruppe zeigten. Bei den übrigen Einflussgrößen bestand ein signifikanter Gruppenunterschied, der das mögliche Frühgeburtsrisiko bedingen könnte, nicht.

Die vergleichende Betrachtung der Patientengruppen wurde durchgeführt, um möglichst sicher zu sein, dass nicht andere Risikofaktoren den Unterschied zwischen den Kollektiven ausmachen oder minimieren. Es sollte die Möglichkeit reduziert werden, dass in einer der beiden Gruppen eine übermäßige Anzahl von Risikopatientinnen unabhängig von der LEEP aufgenommen wurde.

Zum anderen wurden die Risikofaktoren in Vorbereitung der binär logistischen Regression gruppenunabhängig untersucht. Dabei stellten sich neben dem Altersrisiko und der Zervixinsuffizienz auch eine vorangegangene Frühgeburt sowie das HELLP-Syndrom/eine Eklampsie als risikosteigend für eine vorzeitige Entbindung dar (*Tab. 13*).

Nachfolgend werden die bekannten Problemfaktoren vor dem Hintergrund der Literatur diskutiert.

Im Studienkollektiv waren signifikant mehr Frauen, die der Risikogruppe <18. oder >35. Lebensjahr angehören ($p=0,001$). Dies ist wahrscheinlich Folge der Patientenrekrutierung (siehe *Abschnitt 6.3.2.* bzw. *4.1.*). Der von *Ancel* bzw. *da Silva* beschriebene Alterseffekt auf die Frühgeburtenrate (*Ancel und Bréart 2000, da Silva et al. 2003*) stellte sich auch in unseren Daten für das Gesamtkollektiv als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,023$) bezüglich der Frühgeburtlichkeit dar. Da die gefährdeten Altersgruppen in der Studiengruppe signifikant häufiger auftraten, wäre eine Steigerung der Frühgeburtenrate des Studienkollektivs möglich. Dies

könnte einen möglichen Unterschied durch die LEEP zwischen Kontroll- und Studiengruppe verstärken bzw. eine erhöhte Frühgeburtlichkeit unabhängig von der Schlingenkonisation bedingen.

Für den Risikofaktor „Eklampsie bzw. HELLP-Syndrom“ fanden sich in der Studiengruppe zwei Fallbeschreibungen, bei denen es in beiden Schwangerschaften zu einer Frühgeburt kam. Dies passt in das Bild bereits publizierter Erfahrungen (Gasem et al. 2009, Haram et al. 2009). In der Kontrollgruppe präsentierte sich allerdings auch eine Eklampsie, wegen der die Schwangerschaft erst in der 38. SSW beendet wurde.

Dass lokale genitale Infektionen über eine immunologische Kaskade das Risiko für eine Frühgeburt steigern, ist bekannt, aber welche Erreger ursächlich sind, wird kontrovers diskutiert (Lockwood und Kuczynski 1999, Goldenberg et al. 2000). Über den Erregernachweis wird ein möglicher Zusammenhang hergestellt, aber inwieweit die (passagere) Infektion die Ursache für eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW ist, bleibt unsicher. Gerade auch im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) ist ein weites Spektrum an nachgewiesenen Erregern bekannt (Briese 1999), ohne dass für jeden einzelnen ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko bei einer Infektion beschrieben bzw. untersucht ist. Gruppenunabhängig stellte sich eine vaginale Infektion in den eigenen Daten nicht als Risiko dar ($p=0,725$; *Tab. 13*).

Unter Einschluss aller Infektionserreger trat in der Studiengruppe bei 2 der 11 befundpositiven Frauen eine Frühgeburt ein, in der Kontrollgruppe war dies bei 1 von 14 Schwangeren der Fall (*Tab. 9*).

Jeweils eine Schwangere in beiden Kollektiven wurde im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms vorzeitig entbunden. Bei der Patientin aus der Studiengruppe erfolgte die Geburt in der 33. SSW; es gelang der Nachweis von Pseudomonaden und Klebsiellen im Vaginalabstrich. Die Frau der Kontrollgruppe brachte ihr Kind in der 28. SSW zur Welt. Bei ihr war aufgrund einer schweren Zervixinsuffizienz eine Cerclageanlage in der 24. SSW durchgeführt wurden. Als Erreger ergaben sich Enterokokken, Streptokokken, Klebsiella oxytoca und Candida albicans. Wie auch in unseren Fällen präsentiert sich meist eine Mischinfektion verschiedener Erreger, laut Briese sind unter anderem Enterokokken, Pseudomonaden, Streptokokken bei einem AIS zu berücksichtigen (Briese 1999).

In der dritten vorzeitig beendeten Schwangerschaft (Studiengruppe) wurden in der 13. SSW Pilze gefunden. In der 25. SSW war der Befund dann negativ, sodass die genitale Infektion vermutlich nicht ursächlich für die Frühgeburt ist. Denn zum einen erhielt die Frau eine prophylaktische Cerclage wegen des Z. n. Frühgeburt und zum anderen wird bei einer Candidose kein erhöhtes Frühgeburtsrisiko postuliert (Cotch et al. 1998). Nach der geplanten Cerclagelösung in der 36. SSW kam es vor Vollendung der 37. SSW zur Geburt.

Weitere lokal nachweisbare Erreger in den eigenen Daten waren HP-Viren, Chlamydien, Enterobius vermicularis, Enterobacter, Enterokokken, Pseudomonas, E. coli sowie verschiedene Staphylokokken-, Pilz- und Streptokokkenarten. Eine Frühgeburt trat in diesen Fällen aber nicht ein. Auch wenn u. a. bei Chlamydien ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko beschrieben wird (Goldenberg et al. 2008).

Die *Tabelle 5* gibt einen Überblick über alle aufgetretenen mütterlichen Vorerkrankungen. Für einige Krankheiten, u. a. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Asthma, arterielle Hypertonie, Uterusfehlbildungen, Systemischer Lupus erythematodes wird in der Literatur ein erhöhtes Frühgeburtenrisiko beschrieben (Goldenberg et al. 2008, Reichman et al. 2009, Baer et al. 2011).

Der bekannte steigernde Effekt einer Sterilitätsbehandlungen auf die Frühchenrate, vor allem bei der IVF (Sazonova et al. 2011), offenbarte sich in unseren Daten nicht. Die einzige Patientin mit einem Zustand nach Sterilitätsbehandlung brachte zwei Reifgeborene in der 41. bzw. 42. SSW zur Welt.

Zahlreiche Zusammenhänge (Morbus Osler, Neurodermitis, Wanderniere usw.) sind bisher auch noch ungeklärt bzw. nicht untersucht. Da es sich in dieser Arbeit lediglich um Einzelfälle handelt, erscheint eine weitere statische Beurteilung bzw. verallgemeinernde Betrachtung nicht sinnvoll.

Insgesamt ist zu bedenken, dass zum einen nicht jede dieser anamnestischen Auffälligkeiten Auswirkung (z. B. in Form einer Frühgeburt) hat und zum anderen durch ein Zeitintervall kein direkter Zusammenhang bestehen muss.

Zu einer gleichzeitigen Frühgeburt kam es in unseren Daten in Schwangerschaften, bei denen anamnestisch eine Hypothyreose (Studiengruppe), ein Uterus bicornis (Studiengruppe) bzw. in zwei Fällen (Kontroll- und Studiengruppe) eine vorangegangene Myomenukleation bekannt war. Infolge der uterinen Voroperation trat in einem der beiden Fälle eine Uterusruptur in der 36. SSW ein.

Die vergleichende Auswertung der in *Tabelle 5* aufgeführten Krankheiten und der

Sterilitätsbehandlung ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,526$; *Tab. 8*) und die gruppenunabhängige Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Frühchenrate ($p=0,502$; *Tab. 13*).

Eine deutliche Reduktion des Raucherinnenanteils während der Schwangerschaft im Vergleich zum Operationszeitpunkt ergab die eigene Analyse in beiden Kollektiven (signifikanter Unterschied $p<0,001$; *Tab. Anhang 3 und 4*). Möglicherweise modifizieren viele Schwangere ihr Rauchverhalten, weil ihnen die Gefährdung des Kindes, z. B. in Hinblick auf eine Frühgeburt (Cnattingius 2004), bewusst ist. Eine gesteigerte Frühgeburtlichkeit bestätigte die eigene Auswertung allerdings weder für die Studien- ($p=0,187$) noch für die Kontrollgruppe ($p=0,440$). Von den 41 rauchenden Schwangeren brachte lediglich eine Frau der Kontrollgruppe ihr Kind vor der 37. SSW zur Welt.

Vaginale Blutungen als eine weitere Auffälligkeit im Schwangerschaftsverlauf können ebenfalls eine Frühgeburt induzieren, vor allem bei wiederholten und starken Blutabgängen (Yang et al. 2004, Hossain et al. 2007). Ein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Risikofaktors fand sich zwischen beiden Kollektiven nicht ($p=0,816$). Gruppenunabhängig stellte sich eine vaginale Blutung in unseren Daten nicht als signifikanter Risikofaktor dar ($p=0,471$; *Tab. 13*).

Weiterhin gilt die Zervixinsuffizienz als förderlich für eine Frühgeburt (Berghella et al. 2007). Allerdings kann man die Gebärmutterhalsschwäche sowohl als Risikofaktor als auch Schwangerschaftskomplikation verstehen. Zwischen beiden Kollektiven bestand ein signifikanter Unterschied im Auftreten der Zervixinsuffizienz ($p=0,001$) mit Häufung in der Studiengruppe. Auf ihre Beziehung zur Frühgeburtenrate wird im *Abschnitt 6.2.3* eingegangen.

Die von Voigt als Risikogruppe klassifizierten Frauen mit einer positiven Anamnese für Aborte, Abruptiones oder Extrauterinschwangerschaften (Voigt et al. 2008) erwiesen sich in der Analyse für das Gesamtkollektiv (gruppenunabhängig) in unseren Daten als nicht signifikant für eine veränderte Frühgeburtenrate ($p=0,417$; *Tab. 13*).

Eine Frau mit einer Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft gilt als stark gefährdet eine erneute Frühgeburt zu erleiden (Mercer et al. 1999). In den eigenen Daten zeigte sich dies auch als signifikant ($p=0,024$; *Tab. 13*), wobei

allerdings nur 7 Frauen - verteilt auf beide Kollektive - mit einer Frühgeburt in der Anamnese in die Auswertung eingingen.

Fetale Fehlbildungen, eine Mehrlingsschwangerschaft oder ein niedriger sozioökonomischer Status sind auch als Risikofaktoren für eine Frühgeburt beschrieben, wurden aber in der vorliegenden Analyse nicht erhoben bzw. vor der weiteren Untersuchung aufgrund der niedrigen Fallzahl (vier Mehrlingsschwangerschaften) ausgeschlossen (Goldenberg et al. 2008, Messer et al. 2008, Stock und Norman 2010).

Da eine Frühgeburt die Folge konkurrierender Ursachen zu sein scheint, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Wir schlossen alle Risikofaktoren ein, die für die Gesamtpopulation signifikant waren (*Tab. 13*) und sich zwischen Studien- und Kontrollkollektiv signifikant unterschieden (*Tab. 8*). Der Einschluss aller bekannten Risikofaktoren für eine Frühgeburt war aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht möglich (Peduzzi et al. 1996).

Neben der Schlingenkonisation gingen daher die Kovariaten Zervixinsuffizienz und das Altersrisiko (<18. oder >35. Lebensjahr) ein.

War bei isolierter Betrachtung das Frühgeburtsrisiko nach einer LEEP mehr als doppelt so hoch - wenn auch nicht signifikant (OR=2,242; p=0,127), relativierte sich der Einfluss des operativen Eingriffs unter Einbeziehung weiterer Confounder. Adjustiert nach dem Altersrisiko und einer vorliegenden Zervixinsuffizienz beschränkte sich die Risikosteigerung durch eine vorangegangene LEEP auf 20 % (OR=1,199; p=0,745). Die Zervixinsuffizienz hingegen beeinflusste mit einem fast 9fach erhöhten Risiko die Frühgeburtlichkeit deutlich (OR=8,720).

Zu diskutieren bleibt allerdings, ob die Zervixinsuffizienz wirklich ein reiner Confounder oder doch ein Bestandteil der Kausalitätskette Konisation - Frühgeburt ist.

Aus diesem Grund wurde mittels der binär logistischen Regression auch ein Modell ohne die Zervixinsuffizienz, nur unter Einbeziehung des signifikanten Faktors „Alter unter 18 oder über 35 Jahre“ berechnet. Für diesen Fall lag das adjustierte Risiko einer vorzeitigen Entbindung durch die Schlingenkonisation bei dem 1,7fachen im Vergleich zu Frauen ohne vorangegangene LEEP (*Tab. 14*). Daraus lässt sich ableiten, dass zwar ein gewisser Einfluss der Schlingenkonisation existiert, sich dieser aber bei dem Vorliegen weiterer Risiken deutlich

reduziert. In keinem der multivariaten Modelle war der Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko für die operierte Population signifikant erhöht.

6.2.2. Schlingenkonisation - ein weiterer Risikofaktor?

Zum allgemeinen Gruppenvergleich wurden im Ergebnisteil die Dysplasieverteilung und die postoperative Komplikationsrate gegenübergestellt, auch wenn diese Ergebnisse auf die Schwangerschaften der Kontrollgruppe keinen direkten Einfluss haben. Die beiden Kollektive unterschieden sich weder in der CIN-Stufenverteilung ($p=0,549$) noch bei den intra- und postoperativen Komplikationen ($p=1,000$ und $p=0,743$) signifikant. Der Gipfel bei CIN III-Läsionen wird vermutlich durch den Indikationsbereich bestimmt.

Zur Klärung der Frage, ob das Risiko einer Frühgeburt bei schweren Dysplasien aufgrund einer möglicherweise radikaleren Schlingenkonisation erhöht sein könnte, wurde für die Studiengruppe der Zusammenhang zwischen Dysplasiegrad und Frühgeburtenrate untersucht. *Sjoberg* beschreibt beispielsweise eine zunehmende Konusgröße mit steigendem Dysplasie-Schweregrad (*Sjoberg et al. 2007*). Da einige Autoren bei größeren Konisaten eine erhöhte Frühgeburtenrate propagieren (*Nøhr et al. 2007*, *Sadler et al. 2004*), entsteht der plausible Schluss, dass ein Zusammenhang zwischen Dysplasiegrad und Frühgeburtenrate bestehen könnte.

In den Daten von *Jakobsson* finden sich zwar Andeutungen dieser Hypothese, aber ein signifikantes Ergebnis ist nicht zu erkennen (*Jakobsson et al. 2009*). Entkräftet wird die Überlegung durch die Analyse von *Noehr*, der einen fehlenden Zusammenhang zwischen Konushistologie und Frühgeburtenrate beschreibt (*Noehr et al. 2009*).

Die eigenen Daten (*Tbl. 11*) lieferten dazu aufgrund der geringen Fallzahl kein statistisch sinnvolles Ergebnis. Es wurde sich auf eine deskriptive Analyse beschränkt. Bei fehlendem Dysplasienachweis ergab sich eine Frühgeburtenrate von 14,3 %, bei leichten Dysplasien von 28,6 %, bei CIN II von 10,0 %, für CIN III von 13,3 % und bei Nachweis eines mikroinvasiven Karzinoms von 50,0 %.

Weil einige Autoren der Konustiefe einen Effekt auf die Schwangerschaftsdauer zusprechen, wurden die Tiefen der Konisate retrospektiv aus den histologischen

Befunden erhoben (siehe *Tabelle Anlage 5*). Für insgesamt 50 der 66 Schwangerschaften der Studiengruppe war die Analyse möglich. Bei den übrigen 16 Fällen war dem histologischen Bericht keine Größenangabe zu entnehmen.

Für die Schwangerschaften mit einer Dauer von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen erbrachte die Erhebung eine mittlere Konustiefe von 1,043 cm und einen Median von 1,2 cm (N=7). Höher lag die durchschnittliche Gewebetiefe in den länger dauernden Graviditäten. Hier fand sich ein Mittelwert von 1,298 cm bzw. ein Median von 1,3 cm (N=43). Ein signifikanter Unterschied ergab sich im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test nicht ($p=0,270$). Der größere Tiefenwert in der zweiten Gruppe widerspricht den Erwartungen, denn somit wäre ein flacherer Konus mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit vergesellschaftet. Ursächlich könnte die niedrige Fallzahl sein. Bei einer Konustiefe von ≤ 1 cm kam es in 3 von 19 Fällen (15,8 %) zur Frühgeburt, bei 1,1 - 1,6 cm Tiefe in 3 von 20 Fällen (15,0 %) und bei $\geq 1,7$ cm Tiefe trat in 1 von 11 Fällen (9,1 %) eine Frühgeburt ein.

In der Literatur zeigt sich ein inhomogenes Bild hinsichtlich der Grenzwerte. So beschreiben *Sadler* und *Nøhr* ein erhöhtes Risiko bei Konustiefen über 1,7 cm (*Nøhr et al. 2007, Sadler et al. 2004*). *Raio* und *Kyrgiou* ziehen die kritische Grenze bei 1 cm, wobei anzumerken ist, dass sich die Metaanalyse von *Kyrgiou* aus den Studien von *Raio, Sadler* und *Samson* zusammensetzt (*Kyrgiou et al. 2006a, Raio et al. 1997, Sadler et al. 2004, Samson et al. 2005*). *Sjoberg* gibt eine signifikante, 7-prozentige und *Noehr* eine 6-prozentige Risikoerhöhung pro mm an (*Noehr et al. 2009, Sjoberg et al. 2007*). *Leiman* sieht die Grenze bei einer Höhe von 2 cm bzw. einem Volumen von 4 cm³ (*Leiman et al. 1980*).

In der Analyse von *Samson* hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied; es zeigen sich annähernd gleiche Werte für die Konustiefe zwischen der Gruppe von Früh- bzw. Reifgeborenen (*Samson et al. 2005*).

Existiert ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der Konisation zur Schwangerschaft und dem Entbindungszeitpunkt?

Aus der Überlegung heraus, dass der Gebärmutterhals womöglich bei einem ausreichenden Intervall zwischen der LEEP und der Schwangerschaft vollständig verheilt (*Paraskevaidis et al. 2002*), ergibt sich die Frage, inwieweit der Abstand zur Konisation einen Einfluss auf den Entbindungszeitpunkt und somit auf die

Frühgeburtenrate hat.

In den eigenen Daten waren mit 5 Fällen (29,4 % aller geborenen Kinder) die meisten Frühchen im ersten Jahr nach dem operativen Eingriff zu verzeichnen. In den Folgejahren traten keine oder nur noch Einzelfälle von Frühgeburten auf. Im Vergleich - die durchschnittliche Rate an Frühgeborenen unabhängig von der Intervallgröße lag nach der Konisation mit 15,2 % deutlich darunter.

Der Abstand zur LEEP scheint auf die Dauer der Schwangerschaft keinen direkten Einfluss zu haben, denn es präsentierte sich ein eher inhomogenes Bild ohne signifikanten Unterschied ($p=0,444$). War der mittlere Abstand (3,09 vs. 3,16 Jahre) in der Frühgeborenenengruppe minimal größer, so ergab sich bei Berechnung des Medians (2,77 vs. 1,81 Jahre) ein längerer Abstand in der Reifgeborenenengruppe. Konform zu den eigenen Ergebnissen konnten auch *Conner*, *Heinonen*, *Nøhr* und *Ortoft* keinen Zusammenhang zwischen dem Abstand Konisation - Gravidität und der Frühgeburtenrate nachweisen (Conner et al. 2013, Heinonen et al. 2013, Nøhr et al. 2007, Ortoft et al. 2010).

Im Gegensatz dazu stellte *Himes* ein signifikant kürzeres Zeitintervall zwischen Konisation und Geburt für die Frühgeborenen-Gruppe im Vergleich zu den Reifgeborenen fest (Himes und Simhan 2007).

6.2.3. Komplikationen in der Schwangerschaft

Führt der operative Eingriff an der Zervix zu einer veränderten Komplikationsrate in der Schwangerschaft?

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schwangerschaftskomplikationen (siehe Tab. 6) konnte zwischen den beiden Kollektiven nicht demonstriert werden (51,5 % vs. 52,5 %; $p=1,000$; $OR=0,963$). Nach der Konisation traten weder häufiger Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf noch bei der einzelnen Patientin mehr Probleme pro Gravidität auf (1,5 vs. 1,0 pro Gravidität; $p=0,693$).

Bestätigung findet der fehlende Unterschied hinsichtlich der antenatalen Komplikationsrate in den Arbeiten von *Samson* und *van de Vijver*.

Bei *Samson* verliefen in der LEEP-Gruppe 72,9 % der Graviditäten und in der Vergleichsgruppe 70,4 % komplikationslos und die aufgetretenen Probleme verteilen sich in beiden Kollektiven weitestgehend gleich (Samson et al. 2005).

In der eigenen Untersuchung war das Spektrum erhobener Komplikationen breiter

gefächert - dies könnte zu mindestens teilweise die generell höhere Komplikationsrate erklären. Im Fragebogen wurde explizit nach einer Zervixinsuffizienz, einer vorzeitigen Wehentätigkeit, einer Blutung sowie einer Fehlgeburt gefragt bzw. für weitere Probleme standen Ergänzungsmöglichkeiten zur Verfügung. Schwangerschaften, die mit einer Fehlgeburt endeten, wurden in die weitere Auswertung nicht einbezogen. Aus den anamnestischen Angaben der Frauen im Fragebogen und den vorhandenen Patientenakten wurden die in der *Abb. 12* ersichtlichen Schwangerschaftskomplikationen erfasst.

Mit unseren eigenen Daten deckt sich *van de Vijvers* Feststellung, keiner signifikant gesteigerten Komplikationsrate in der Schwangerschaft. In deren Studiengruppe erhoben die Autoren eine erhöhte Rate, die sich jedoch nicht signifikant von der des Vergleichskollektivs unterschied (40,0 % vs. 25,2 %; $p=0,15$). Anzumerken ist, dass in dieser Arbeit verschiedene Formen der Konisation (LEEP, Laser, Messer) eingeschlossen wurden (*van de Vijver et al. 2010*).

Unseren Daten widersprechende Erfahrungen postulieren *Acharya und Kollegen*. Laut deren Auswertung sind die Schwangerschaftskomplikationen nach einer LEEP signifikant erhöht (20,3 % vs. 7,0 %; $p=0,006$). Über die Art der Probleme während der Gravidität wird aber keine Aussage gemacht (*Acharya et al. 2005*).

6.2.3.1. Zervixinsuffizienz

Das Risiko für eine Zervixinsuffizienz scheint nach der Schlingenkonisation erhöht zu sein (16,7 % vs. 5,7 %); denn neben der Odds Ratio von 3,286 (95 %-CI [1,208 bis 8,037]) war auch ein signifikanter Unterschied zu der Vergleichsgruppe ohne vorangegangene LEEP nachweislich ($p=0,020$).

Eingeschlossen wurden sowohl die eigentliche Zervixinsuffizienz (ohne Wehen) als auch die Gebärmutterhalsverkürzung mit gleichzeitig auftretender vorzeitiger Wehentätigkeit. Eine wirkliche Zervixinsuffizienz gaben vier Frauen in der Studien- und eine Frau in der Kontrollgruppe an.

Da es sich um anamnestische Angaben der Frauen handelt, schwächt das die Aussagekraft. Idealerweise müsste es einen sonografischen Nachweis geben. Dies ließ sich aufgrund der Kollektivbildung und Datenerhebung nicht vollständig realisieren. Eine Sicherung per Ultraschall existiert für 5 der 11 Graviditäten mit Zervixinsuffizienz in der Studiengruppe und für 4 der 7 Schwangerschaften in der

Kontrollgruppe.

In der Literatur wird ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko bei Zervixinsuffizienz beschrieben (Berghella et al. 2007), aber die Pathogenese der Gebärmutterhalschwäche ist noch weitestgehend ungeklärt und nur wenige Einflussfaktoren sind aktuell bekannt (Warren et al. 2009, Warren und Silver 2009). Schwierig gestaltet sich daher die Klärung der Frage, ob die LEEP ein eigenständiger Risikofaktor ist oder ein Punkt in der Pathogenese der Zervixinsuffizienz.

Auf der einen Seite steht hinsichtlich der Zervixinsuffizienz der signifikante Unterschied zwischen den Frauen mit bzw. ohne vorangegangene Schlingenkonisation ($p=0,020$), wobei bei den vor der Gravidität konisierten Frauen häufiger eine Zervixinsuffizienz auftrat. Auf der anderen Seite ist die Frühgeburtenrate in der Studiengruppe zwar deutlich höher, aber der signifikante Unterschied bleibt statistisch nicht erhalten. In der binär logistischen Regression relativiert sich der Einfluss der LEEP infolge der Adjustierung nach Zervixinsuffizienz und Altersrisiko deutlich.

Die Zervixinsuffizienz gehört zu den Anzeichen einer drohenden Frühgeburt und kann mittels transvaginalem Ultraschall mit Vermessung der Zervixlänge diagnostiziert werden (Dudenhausen et al. 2003, Lee et al. 2009).

Der durch die Schlingenkonisation entstandene Gewebedefekt könnte den Gebärmutterhals verkürzen und somit einer Zervixinsuffizienz bzw. Frühgeburt förderlich sein. Allerdings scheint sich der Gewebedefekt in einem ausreichenden Zeitfenster nach der LEEP durch Heilung deutlich zu reduzieren. Laut *Gentry* konnte schon drei Monate nach dem operativen Eingriff kein Unterschied in der Zervixlänge vor und nach der Konisation nachgewiesen werden (Gentry et al. 2000). Auch *Paraskevaidis* beschreibt für sechs bis zwölf Monate postoperativ eine fast vollständige Regeneration des entfernten Gewebes (Paraskevaidis et al. 2002). *Papoutsis* fand ebenfalls einen Heilungsprozess, aber dieser war abhängig von dem initial entnommenen Gewebevolumen (Papoutsis et al. 2012).

Während die vorangegangenen Arbeitsgruppen nicht schwangere Frauen im Intervall untersuchten, verglich *Fischer* die mittlere Zervixlänge in der 15.-22. SSW von Frauen mit vorangegangener LEEP bzw. Konisation und Patientinnen ohne Gewebeentnahme. Er fand in der transvaginalen Vermessung signifikant kürzere Zervices, eine signifikant höhere Frühgeburtenrate und eine kürzere

Schwangerschaftsdauer, aber kein vermehrtes Auftreten von Zervixlängen unter 25 mm (Fischer et al. 2010). Dies wird als der übliche Grenzwert bezüglich einer erhöhten Frühgeburtslichkeit angesehen (Crane und Hutchens 2008).

Interessant ist auch die Arbeit von *Frega*, der zwar bei konisierten Frauen eine signifikante Häufung von sonografisch gesicherten Zervixverkürzungen auf unter 30 mm beschreibt, aber keine signifikant erhöhte Rate an Frühgeburten bei vorliegender Zervixverkürzung (Frega et al. 2013). Somit stellt sich eine ähnliche Konstellation wie in unseren eigenen Daten dar.

6.2.3.2. Vorzeitige Wehentätigkeit

Laut der vorliegenden eigenen Daten hat die Schlingenkonisation auf das Auftreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit keinen Einfluss (13,6 % vs. 15,6 %; $p=0,832$; $OR=0,856$); in unserem Fall kam es in der Kontrollgruppe sogar etwas häufiger zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Auch *van de Vijver* beschreibt kein signifikant häufigeres Vorkommen (van de Vijver et al. 2010). Gegensätzliche Erfahrungen existieren aber ebenfalls (Van Hentenryck et al. 2012).

6.2.3.3. Vorzeitiger Blasensprung

Die Auswertung der eigenen Daten nach einem vorzeitigen Blasensprung (PROM) erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven (16,7 % vs. 13,1 %; $p=0,520$; $OR= 1,325$; 95 %-CI [0,576-3,051]). Diese Erfahrung stellt sich auch für die Untersuchung von *Samson* in ähnlicher Dimension dar (Samson et al. 2005).

Allerdings scheint eine getrennte Analyse nach PROM und pPROM sinnvoll, denn *Samson* beschreibt ein signifikant erhöhtes Risiko für einen pPROM, aber nicht für einen PROM (Samson et al. 2005).

Zu einem vorzeitigen Blasensprung vor der vollendeten 37. SSW (pPROM) kam es in der Studiengruppe viermal und in der Kontrollgruppe in zwei Fällen. Diese Konstellation (pPROM) wird in der Literatur kontrovers diskutiert - einige Autoren beschreiben eine signifikante Häufung nach der LEEP (Ortoft et al. 2010, Sjøborg et al. 2007, Sadler et al. 2004), andere veröffentlichen dem widersprechende Ergebnisse (Bruinsma et al. 2007, van de Vijver et al. 2010).

6.2.4. Geburtskomplikationen

Hinsichtlich der Geburtskomplikationen unterschieden sich die beiden Kollektive nicht signifikant (42,4 % vs. 47,5 %; $p=0,542$). Einen Überblick über die aufgetretenen Geburtskomplikationen gibt die *Abb. 16*.

Da in der Literatur das Auftreten einer Zervikalstenose nach einer Konisation und der möglicherweise daraus resultierende Geburtsstillstand beschrieben werden, wurden die Daten gesondert nach dieser Komplikation untersucht. In der Studiengruppe trat bei 15,2 % der Entbindungen ein Geburtsstillstand ein, im Kontrollkollektiv bei 13,1 %. Der kleine Unterschied zwischen den Kollektiven war nicht signifikant ($p=0,825$; $OR=1,183$; 95 %-CI [0,504 bis 2,779]).

Ein eingengter Geburtskanal infolge einer postoperativ entstandenen Zervikalstenose wäre als Erklärungsansatz für eine erhöhte Rate an Geburtsstillständen denkbar. Wobei insbesondere die Höhe des Exzidates und eine endozervikale Lage der Läsion der Entstehung einer Zervikalstenose förderlich sein sollen (Baldauf et al. 1996, Suh-Burgmann et al. 2000).

In unseren Daten wurde allerdings bei keiner der Frauen präpartal eine vorbekannte Zervikalstenose angegeben.

Bei 3 Frauen wurde wegen einer postoperativen Stenose eine Zervixdilatation durchgeführt, wobei nur eine der drei Frauen eine Entbindung nach der Konisation hatte. Postoperativ war bei ihr 2003 eine Dilatation des Zervikalkanals notwendig, die Schwangerschaft trat 2005 ein und wurde in der 38. SSW per Sectio caesarea beendet. Bei dieser Gravidität ist neben einer Zervixinsuffizienz zusätzlich eine vaginale Blutung beschrieben.

Wirkt sich die LEEP auf die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung und auf das Geburtsgewicht aus? Zeigt sich eine veränderte Frühgeburtenrate zwischen Studien- und Kontrollkollektiv?

6.2.5. Entbindungszeitpunkt

Anhand der Schwangerschaftswoche, die im Fragebogen erhoben wurde, ließ sich der Entbindungszeitpunkt ablesen und die Entscheidung treffen, inwieweit eine Frühgeburt vorlag.

Althuisius bediente sich des Mittelwertes des Entbindungszeitpunkts und argu-

mentiert damit, dass die Kinder im Mittel signifikant früher zur Welt kommen, aber kein erhöhtes Frühgeburtenrisiko vorliegt, weil der Mittelwert für die Schwangerschaft nach der LEEP mit 39+2 SSW nur 5 Tage unter der normalen Graviditätsdauer von 40 Schwangerschaftswochen liegt (Althuisius et al. 2001).

Acharya verglich das mittlere Gestationsalter bei der Geburt und konnte keinen signifikanten Unterschied (38,3 SSW vs. 39,1 SSW; $p=0,1$) zwischen den Kollektiven nachweisen (Acharya et al. 2005).

Unsere Daten gehen mit diesen Ergebnissen konform. Denn die Geburten erfolgten sowohl in den Schwangerschaften nach der Konisation als auch davor in der laufenden 40. SSW (39,34 vs. 39,83) und somit im Bereich der Reifgeborenen (Tab. 16). Der für Extremwerte weniger anfällige Median zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven (40. vs. 40. SSW, $p=0,103$) und erbrachte in der Studien- und Kontrollgruppe eine regelrechte Schwangerschaftsdauer.

Neben dem mittleren Gestationsalter erfolgte der Vergleich der Frühgeburtenrate. Dazu wurden alle Schwangerschaften, die kürzer als 37 vollendete Schwangerschaftswochen ($<37+0$. SSW) waren, als Frühgeburten zusammengefasst.

Bei der Analyse der eigenen Daten resultierte für die Studiengruppe eine Frühgeburtenrate von 15,2 % (10 von 66) und für die Kontrollgruppe eine niedrigere bei 7,4 % (9 von 122).

Ein sehr frühes Frühgeborenes (<32 . SSW) existiert lediglich in dem Vergleichskollektiv, alle übrigen sind zwischen der 32. und 37. SSW geboren. Somit liegt die Rate sehr früher Frühgeborener für die Kontrollgruppe mit 0,8 % unter der für Deutschland angegebenen (Keller et al. 2010).

Die allgemeine Frühgeburtsrate war bei den Entbindungen nach der Schlingenkonisation (Studiengruppe) doppelt so hoch wie im Kontrollkollektiv ($OR=2,242$). Allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied aufzeigen ($p=0,127$; 95 %-CI der Odds Ratio [0,862-5,831]). Nach Adjustierung reduzierte sich das Frühchenrisiko durch eine LEEP bis auf das 1,2fache ($OR=1,199$; $p=0,745$).

Das **Hauptziel der Arbeit** ist die Klärung der Frage, wie sich die Schlingenkonisation auf die Frühgeburtenrate auswirkt. Problematisch gestaltet sich die Beantwortung dadurch, dass es sich bei einer Frühgeburt um einen komplexen Sachverhalt mit vielen, z. T. noch ungeklärten Einflüssen handelt (Abb. 4).

Insgesamt wird der Einfluss der Schlingenkonisation kontrovers diskutiert. Vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur (Tab. 19) erfolgt die Reflexion der eigenen Daten.

Die vorhandenen Studien variieren stark in der Kollektivgröße und -zusammensetzung, was sich auf das Ergebnis auswirken könnte.

Am häufigsten wurden, anders als in der eigenen Auswertung, für die Kontrollgruppe Frauen aus dem allgemeinen Geburtsregister rekrutiert (Acharya et al. 2005, Jakobsson et al. 2009, Nøhr et al. 2007, Ortoft et al. 2010, Samson et al. 2005). In Studien, in denen unbehandelte Frauen als Vergleichskollektiv hinzugezogen wurden, ergab sich überwiegend eine Risikoerhöhung durch die LEEP (Jakobsson et al. 2009, Nøhr et al. 2007, Samson et al. 2005, Ortoft et al. 2010). Eine Ausnahme bildet die Untersuchung von Acharya, der trotz dieser Form des Kontrollkollektives kein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Frühgeburt feststellen konnte (Acharya et al. 2005).

Im Gegensatz zur geburtshilflichen Allgemeinpopulation nutzen einige Autoren eine selektive Patientengruppe aus Dysplasie- oder Kolposkopiesprechstunden für die Bildung des Vergleichskollektives (Bruinsma et al. 2007, Sadler et al. 2004). Diese beiden Arbeitsgruppen konnten nur geringere Differenzen zwischen den Kollektiven (Bruinsma et al. 2007) bzw. kein signifikant gesteigertes Frühgeburtsrisiko für die Studiengruppe (LEEP vor der Schwangerschaft) gegenüber der Vergleichspopulation feststellen (Sadler et al. 2004).

Bei der dritten Variante der Vergleichskollektivbildung wurden die Daten von Frauen analysiert, die nach der Schwangerschaft konisiert worden sind. So vergleicht Andia die Frühgeburtsrate der Studiengruppe nicht nur mit der Allgemeinpopulation (Patientinnen ohne Konisation in der Anamnese; 5,3 %), sondern auch mit Graviditäten vor der LEEP (13,2 %) (Andia et al. 2011).

Letzterer Form der Kollektivbildung haben wir den Vorzug gegeben. Analog zu den eigenen Ergebnissen (15,2 % vs. 7,4 %; $p=0,127$) konnte die Arbeitsgruppe um Andia keinen signifikanten Einfluss der Schlingenkonisation auf die Frühgeburtenrate feststellen (Andia et al. 2011).

Dass sich Frauen mit einer positiven Anamnese hinsichtlich einer Konisation von der Allgemeinbevölkerung bezüglich der Frühgeburtenrate unterscheiden, zeigt die Untersuchung von Andia. Denn im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ohne LEEP steigt die Frühgeburtslichkeit in der Gruppe der Frauen, die vor der Konisa-

tion entbunden wurden, deutlich an und der starke Unterschied zwischen Studien- und Kontrollkollektiv minimiert sich (Andia et al. 2011). Eine Reduktion der Frühgeburtenrate auf weniger als die Hälfte nur durch ein anderes Kontrollkollektiv lässt interessante Rückschlüsse auf die Bedeutung der Vergleichsgruppe zu und unterstützt die von uns gewählte Form der Kontrollgruppenbildung.

Auch *Werner* fand für Patientinnen, die nach der erfassten Schwangerschaft eine Schlingenkonisation erhielten, tendenziell, aber nicht signifikant höhere Frühgeburtenraten im Vergleich zu den Frauen aus der allgemeinen geburtshilflichen Population (Werner et al. 2010).

Ursächlich könnten andere (zum Teil unbekannte) Risiken in der untersuchten Population sein, die sowohl eine Dysplasie als auch eine Frühgeburt fördern und möglicherweise in der Allgemeinbevölkerung seltener sind (siehe 6.3.2.).

Neben den verschiedenen Kontrollgruppen ist außerdem eine breite Streuung der Frühgeburtsraten sowohl in den Studiengruppen (mit LEEP) als auch in den Kontrollgruppen (ohne vorangegangene/ohne LEEP) auffällig. Die Ergebnisse reichen in den Studienkollektiven von 3,4 bis 15,9 % und in den Kontrollgruppen von 1,3 bis 13,2 % (Andia et al. 2011, Bruinsma et al. 2007, Poon et al. 2012).

Auch dafür könnte die Gruppenzusammensetzung eine gewisse Relevanz haben. Denn präsentiert sich die durchschnittliche Frühchenrate für die Bundesrepublik Deutschland in der Allgemeinbevölkerung bei 8,8 %, lag sie in der UFK Jena zwischen 2003 und 2011 mit 13,2 % (siehe *Abb. 3*) über dem bundesdeutschen Durchschnitt (Keller et al. 2010). Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass in einer Universitätsklinik mehr Risikoschwangerschaften betreut und entbunden werden.

Passt das Ergebnis der eigenen Kontrollgruppe mit 7,4 % annähernd zum bundesdeutschen Durchschnittswert, lag der in unseren Daten für das Studienkollektiv erhobene Frühgeborenenanteil mit 15,2 % deutlich darüber.

Somit stellt sich schon eher eine selektive Steigerung der Frühgeburtslichkeit nach der LEEP im bundesdeutschen Vergleich dar, auch wenn sich das Risiko einer vorzeitigen Geburt laut den eigenen Daten durch den operativen Eingriff nicht signifikant verändert ($p=0,127$).

In die nachfolgende Tabelle 19 wurden Studien seit dem Jahr 2000 aufgenommen, in denen ausschließlich die Schlingenkonisation als Methode etabliert

war. Die Analysen wurden über PubMed gesucht und ausgeschlossen, wenn andere Therapieverfahren eingesetzt wurden, kein Volltext vorhanden war oder wenn es sich um Reviews bzw. Metaanalysen handelte.

Neben den Einzelstudien existieren zu dem analysierten Sachverhalt drei große Metaanalysen, die nach der Schlingenkonisation (LLETZ, LEEP) ein erhöhtes Frühgeburtenrisiko beschreiben. *Crane* schloss fünf Studien in seine Metaanalyse ein und beschreibt eine Odds Ratio von 1,81 (95 %-CI [1,18-2,76]; $p=0,006$) bezüglich der Frühgeburtslichkeit (*Crane* 2003). Unter dem Einschluss dreier weiterer, aktuellerer Studien gibt *Kyrgiou* ein Relatives Risiko von 1,70 (95 %-CI [1,24-2,35]) an (*Kyrgiou et al.* 2006a).

In diesen beiden Metaanalysen sind nur Studien eingeschlossen, die als Kontrollgruppe nicht konisierte Frauen verwenden. Unser eingesetztes Konzept der Vergleichsgruppenbildung mit nach der Gravidität konisierten Patientinnen wurde erst in aktuelleren Studien angewandt und ging in die Metaanalysen nicht mit ein (*Andia et al.* 2011, *Werner et al.* 2010).

Eine aktuelle Metaanalyse von *Jin* hält an dem erhöhten Frühgeburtsrisiko nach einer LEEP unter Einschluss weiterer Studien fest; veröffentlicht wurde ein berechnetes Relatives Risiko von 1,98 (95 %-CI [1,31-2,98]) für eine Frühgeburt (*Jin et al.* 2014).

Tabelle 19 Frühgeburtsraten unter dem Einfluss der LEEP (für SG und KG mit OR und Signifikanz)

Studie	Größe der SG vs. KG	Art der KG	SG	KG	OR [95 %-CI]	p-Wert	Bemerkungen
Eigene Daten	66 vs. 122	LEEP nach SS	15,2 %	7,4 %	2,242 [0,862-5,831]	0,127	
Acharya et al. 2005	79 vs. 158	Keine LEEP	11,4 %	10,8 %	k. A.	0,9	Kein generell erhöhtes Risiko, nur bei großer Schlinge (25mm)
Althuisius et al. 2001	56	Keine KG	7	Keine Frühgeburt nach LEEP, aber signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer (39 2/7 vs. 40 SSW; p=0,03)			
Andia et al. 2011	189 vs. 189	LLETZ nach SS	10,1 %	13,2 %	k. A.	0,336	Kein signifikant erhöhtes Risiko, Frühgeburt von vielen Faktoren abhängig
	189 vs. 189	Keine LLETZ	10,1 %	5,3 %	k. A.	0,092	
Bruinsma et al. 2007 (Subgruppe LEEP)	69 vs. 3484	Unbehandelte	15,9 %	8,9 %	1,95 [1,01-3,75]	k. A.	Patienten der Dysplasiesprechstunde
Heinonen et al. 2013	20011 vs. 430975	Keine LEEP	7,2 %	4,6 %	1,61 [1,47-1,75]	k. A.	
Jakobsson et al. 2009	624 vs. 554507	Keine LEEP	12,0 %	4,6 %	RR 2,61 [2,02-3,20]	k. A.	Kalkulierte Frühgeburtsrate aus Geburtsregister
	261 vs. 258	SS vor und nach LEEP	12,0 %	6,5 %	RR 1,94 [1,10-3,40]	k. A.	
Nøhr et al. 2007	349 vs. 14567	Keine LEEP	6,6 %	3,5 %	1,8 [1,1-2,9]	k. A.	Prospektive Studie
Ortoft et al. 2010 (Subgruppe LLETZ)	572 vs. 72899	Keine Konisation	9,6 %	4,1 %	HR 2,4 [1,8-3,1]	k. A.	
Poon et al. 2012	473 vs. 25772	Keine LLETZ	3,4 %	1,3 %	2,71 [1,63-4,52]	0,0002	
Sadler et al. 2004 (Subgruppe LEEP)	278 vs. 426	Unbehandelte	15,8 %	12,2 %	aRR 1,2 [0,8-1,8]	k. A.	Patienten der Kolposkopie-sprechstunde
Samson et al. 2005	558 vs. 558	Keine LEEP	7,9 %	2,5 %	3,50 [1,90-6,95]	<0,001	
Tan et al. 2004	119 vs. 119	Keine LLETZ	10,9 %	9,2 %	k. A.	0,67	Keinen Effekt auf SS-Outcome
Werner et al. 2010	511 vs. 240348	Keine LEEP	7 %	7 %	k. A.	0,45	

SG = Kollektiv mit vorangegangener LEEP; KG = Kontrollgruppe; SS = Schwangerschaft; (a)RR = (adjustiertes) Relatives Risiko; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe

6.2.6. Geburtsgewicht

In der eigenen Analyse konnten keine Gewichtsunterschiede der Neugeborenen (Tab. 17) zwischen beiden Kollektiven und somit kein Einfluss der Schlingenkonisation auf das Geburtsgewicht nachgewiesen werden. Sowohl der Mittelwert (3281 g vs. 3266 g) als auch der Median (3340 g vs. 3260 g) waren in beiden Gruppen annähernd gleichgroß. Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht ($p=0,857$). Für die Studiengruppe zeigte sich trotz LEEP im Durchschnitt sogar ein minimal höheres Gewicht als für die Vergleichsgruppe.

Die Auswirkung der Schlingenkonisation auf das Geburtsgewicht wird kontrovers dargestellt. Mit einigen Autoren geht unsere Erkenntnis, dass kein signifikanter Unterschied besteht, konform (Acharya et al. 2005, Andia et al. 2011). Wobei sich bei ersterem Autor für diese Aussage auf das Gesamtkollektiv bezogen wurde. Bei der allgemeinen Betrachtung konisierter Patientinnen versus Kontrollgruppe präsentiert sich weder für das mittlere Geburtsgewicht noch für die Rate LBW-Kinder ein signifikanter Unterschied. Nur beim Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Fällen, die mit einer großen Schlinge (25 mm) durchgeführt wurden, offenbart sich ein signifikanter Unterschied (Acharya et al. 2005). In der Studie von *Andia* wurden bezüglich des mittleren Geburtsgewichtes und der LBW-Rate verschiedene Kollektive gegenübergestellt. So zeigen sich in der Gruppenkonstellation analog zu unserer Auswertung keine signifikanten Unterschiede. Aber im Vergleich der konisierten Frauen zu unbehandelten Kontrollpersonen waren die Unterschiede signifikant (Andia et al. 2011).

Widersprechende Daten finden sich in den Arbeiten von *Ortoft* und *Samson* - die eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichtes beschreiben (Ortoft et al. 2010, Samson et al. 2005).

Eine Erklärung wäre eine tendenziell frühere Geburt und daraus resultierend ein geringeres Körpergewicht bei der Entbindung.

Samson und Kollegen postulieren einen dreimal höheren Anteil LBW-Neugeborener (< 2500 g) nach einer LEEP (Samson et al. 2005).

Hinsichtlich der eigenen Daten waren in der Studiengruppe 6 von 65 Kindern (9,23 %) und in der Kontrollgruppe 6 von 119 Neugeborenen (5,04 %) untergewichtig (LBW). Da sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ ($p=0,350$), bestätigen unsere Daten die Hypothese von *Samson* nicht, sondern untermauern

die Erfahrungen von *Andia und Acharya* (Acharya et al. 2005, Andia et al. 2011, Samson et al. 2005).

Hinter dem Begriff „low-birth-weight“ (LBW) verbergen sich sowohl Frühgeborene, als auch Mangelgeborene (SGA), die nach der 37. SSW leichter als 2500 g sind. In den erhobenen Daten fanden sich in der Kontrollgruppe ein und in der Studiengruppe drei Mangelgeborene, alle übrigen acht Fälle waren Frühgeborene. Nach der Definition „Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter unter der 10. Perzentile“ ließen sich die hypotrophen Neugeborenen in der Kontrollgruppe etwas häufiger, aber ohne signifikanten Unterschied (9,2 % vs. 16,0 %; $p=0,262$) erheben. Beide Kollektive liegen damit über der bundesdeutschen Rate, die sich 2008 auf 8,4 % belief (BQS 2009b).

Bezugnehmend auf das **Ziel (3) der Arbeit** kann zusammengefasst werden, dass sich der Einfluss der LEEP auf den Entbindungszeitpunkt und das Geburtsgewicht nicht signifikant nachweisen ließ.

6.2.7. Entbindungsmodus

Beeinflusst die vorangegangene Konisation die Rate der operativen Entbindungen?

Hintergrund für die Aufstellung dieser Hypothese ist die Überlegung, dass die Beschaffenheit der Zervix postoperativ verändert sein könnte, weshalb beispielsweise Zervikalstenosen einen Geburtsstillstand fördern und dadurch die operative Entbindungsrate steigt (Leiman et al. 1980).

42 Frauen brachten in der Studiengruppe ihre Kinder spontan ohne Hilfsmittel zur Welt (64,6 %). In der Kontrollgruppe waren es 104 Gebärende (85,2 %). Somit war die operative Entbindungsrate (*Abb. 25*) bei Schwangerschaften nach einer LEEP im Vergleich zum Kontrollkollektiv deutlich erhöht (35,4 % vs. 14,8 %; OR=3,164 mit 95 %-CI [1,550 bis 6,457]) und der Unterschied signifikant ($p=0,002$).

Den größten Anteil an operativen Entbindungen bildete der Kaiserschnitt. In der Studiengruppe wurden 30,8 % und in der Vergleichsgruppe 9,0 % der Frauen sectioniert. Die operativ-vaginalen Geburten waren in beiden Kollektiven annähernd gleich häufig (4,6 % vs. 5,7 %).

Eine denkbare Erklärung für eine erhöhte operative Entbindungsrate wären

häufigere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, infolge derer die Indikation zur operativen Entbindung gestellt werden musste. Aber weder bei den Schwangerschafts- ($p=1,000$) noch bei den Geburtskomplikationen ($p=0,542$) fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den vor der Gravidität konisierten und den vorher nicht konisierten Frauen.

Die eigenen Daten widersprechen dem in der Literatur geschilderten Bild. Sowohl *Samson* als auch *Acharya* konnten durch eine Schlingenkonisation (LEEP) keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bei spontanen und operativen bzw. Kaiserschnitt-Entbindungen feststellen (Acharya et al. 2005, Samson et al. 2005). Ähnlich stellt es sich bei *Armarnik* dar, wobei in deren Untersuchung zwar größtenteils die Schlingenkonisation, aber in einigen Fällen auch das Messer oder der Laser zur Therapie der CIN eingesetzt wurde. Die Sectio-Rate war nicht signifikant erhöht ($OR=1,71$; $p=0,088$) (Armarnik et al. 2011). Weder in der Metaanalyse von *Crane* noch in der Multicenterstudie von *Frey* wurden nach einer LEEP erhöhte Kaiserschnittraten beobachtet (Crane 2003, Frey et al. 2013). Lediglich *Kyrgiou* unterstützt unsere Überlegung und beschreibt eine erhöhte Sectiorate nach einer Konisation, allerdings nicht für die LEEP sondern nur für die Subgruppe, welche mit dem Messer operiert wurde (Kyrgiou et al. 2006a).

6.2.8. Subgruppe Frühgeborene

Für das Kollektiv der Frühgeborenen (Studienkollektiv $N=10$ und Kontrollgruppe $N=9$) zeigten sich hinsichtlich der Schwangerschafts- ($p=1,000$) und Geburtskomplikationen ($p=0,650$) keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

In der Allgemeinbevölkerung bildet laut Literatur die spontane Frühgeburt mit vorzeitiger Wehentätigkeit bei intakter Fruchtblase den größten Anteil, gefolgt von den induzierten Frühgeburten (Goldenberg et al. 2008). Konform dazu war in der Kontrollgruppe die vorzeitige Wehentätigkeit (*Abb. 27*) die führende Ursache, aber für die Studiengruppe überwog zu gleichen Teilen die induzierte Frühgeburt und eine spontane Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung, die in der Literatur im Allgemeinen als seltenste Form beschrieben wird (Goldenberg et al. 2008). Allerdings finden sich in der Literatur für konisierte Frauen ähnliche Konstellationen wie in der eigenen Analyse. Bei vorangegangener LEEP tritt die spontane

Frühgeburt durch eine vorzeitige Wehentätigkeit als Ursache in den Hintergrund und das Risiko eines vorzeitigen Blasensprunges mit daraus folgender Frühgeburt nimmt zu. *Werner* erhob bei den vor der Schwangerschaft konisierten Frauen als häufigste Ursache einen vorzeitigen Blasensprung und eine signifikante Reduktion der spontanen Frühgeburt im Vergleich zur allgemeinen Geburtspopulation (*Werner et al.* 2010). Eine signifikante Häufigkeitssteigerung des Blasensprunges vor der vollendeten 37. SSW bei den operierten Frauen bestätigen sowohl *Ortoft* als auch *Sadler* (*Ortoft et al.* 2010, *Sadler et al.* 2004). Dadurch erscheint es naheliegend, dass der vorzeitige Blasensprung als Frühgeburtsursache an Bedeutung gewinnt.

6.3. Diskussion der Methoden

6.3.1. Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte anhand der Patientenakten und der von den Frauen ausgefüllten Fragebögen. Somit ist zu berücksichtigen, dass es sich vor allem bei den geburtshilflichen Informationen teilweise um anamnestische Angaben handelt. Eine Überprüfung auf Richtigkeit bzw. Übereinstimmung war nur für die Fälle möglich, bei denen die Entbindung in der Universitätsfrauenklinik stattfand.

Aus der Studiengruppe wurden 48,5 % (32 von 66) der Frauen an der UFK Jena entbunden, in der Kontrollgruppe waren es 94,3 % (115 von 122). Da der Anteil extern entbundener Frauen in der Studiengruppe höher ist, könnten einige Confounder bzw. Komplikationen unterrepräsentiert sein.

Retrospektive Studien, wie im vorliegenden Fall, weisen gewisse Nachteile auf. Wir sind auf das Erinnerungsvermögen der Patientinnen und auf die Krankenakten angewiesen. Daher sinkt aufgrund von Recall-Bias u. ä. die Datenqualität. Von höherer Güte wären die Informationen aus einer prospektiven Erhebung. Eine ausreichend große Probandengruppe mit einer Schlingenkonisation und möglichst ohne geburtshilfliche Risiken nur aus Daten der eigenen Klinik oder aus Frauen mit einer Schwangerschaft vor und einer nach der LEEP zusammenzustellen, würde einen weitaus größeren Zeitrahmen und Studenumfang erfordern - nicht zuletzt durch die z. T. langen Nachverfolgungszeiten bis zum Eintreten einer Schwangerschaft.

Von den 938 in elf Jahren konisierten Frauen verblieben lediglich 188 geeignete Patientinnen mit einer Einlingsgeburt in der Anamnese (20,04 %) für die Analyse.

6.3.2. Kollektivbildung

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden eine Studien- und eine Kontrollgruppe gebildet (*Abb. 5*).

Die Studiengruppe umfasst Patientinnen und deren erste Geburt nach der LEEP. Das Kontrollkollektiv setzt sich aus Frauen und deren letzter Entbindung vor der Schlingenkonisation zusammen. Diesem Vergleichskollektiv wurde der Vorzug gegenüber der Allgemeinbevölkerung gegeben, weil es eine bessere Vergleichbarkeit in Bezug auf die Fragestellung bietet. So wurden die Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer Dysplasie und der Notwendigkeit einer LEEP im Zusammenhang stehen, für beide Gruppen vereinheitlicht.

Diese Form der Vergleichsgruppe wurde bisher nur in wenigen Studien aufgegriffen (Andia et al. 2011, Werner et al. 2010). Meist erfolgt die Gegenüberstellung von Frauen aus der geburtshilflichen Allgemeinpopulation (Geburtsregister) oder aus der Dysplasiesprechstunde (u.a. Archaya et al. 2005, Jakobsson et al. 2009, Samson et al. 2005, Sadler et al. 2004).

Die Wahl fiel auf die vorliegende Form des Vergleichskollektives, da so Frauen aus einer ähnlichen Risikogruppe (Konisation vor oder nach der Schwangerschaft) verglichen werden konnten.

Einige Risikofaktoren erhöhen sowohl die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt als auch für eine Konisation, da sie die Entstehung einer schwergradigen Dysplasie fördern. Daraus ergibt sich ein anderes Risikoprofil als für die Allgemeinbevölkerung, in der die Einflussfaktoren seltener vorkommen.

So wird das Auftreten beider Sachverhalte beispielsweise durch den Nikotinkonsum gesteigert (Collins et al. 2010, Nabet et al. 2007).

Gleiches gilt für das Vorhandensein von Geschlechtsinfektionen, denn bakterielle Infektionen (*Gardnerella vaginalis*, Chlamydien) fördern Frühgeburtsbestrebungen (Goldenberg et al. 2008). Chlamydien gelten in Form einer Koinfektion als förderlich für das Persistieren einer HPV-Infektion und somit auf die Entwicklung einer Dysplasie bis hin zum Karzinom (Smith et al. 2002a).

Auch bei einem niedrigen sozioökonomischen Status scheinen Dysplasie und

Frühgeburt öfter aufzutreten (Messer et al. 2008, Reich 2005).

Neben den geläufigen könnten weitere unterschwellige Einflussfaktoren existieren, die bisher nicht bekannt sind. Durch die genutzte Form der Kollektivbildung wurden diese Unterschiede zwischen der Studien- und Vergleichsgruppe minimiert.

Welche Bedeutung die gewählte Kontrollgruppe hat, verdeutlicht auch gut die Metaanalyse von *Bruinsma* (Bruinsma und Quinn 2011).

Die signifikanten Altersunterschiede beider Gruppen zum Operations- bzw. Entbindungstag (siehe Abb. 6) ergeben sich aus der Patientenrekrutierung. Denn in der Studiengruppe fand die Geburt nach der Operation statt und somit wird das Alter am Entbindungstag tendenziell höher sein als am Operationstag. Anknüpfend daran verhält es sich in der Kontrollgruppe genau umgekehrt.

Deshalb wurde in der binär logistischen Regression eine Adjustierung nach den relevanten Altersgruppen (<18 oder >35 Jahre) mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko durchgeführt. Denn sowohl in der eigenen Analyse (OR=3,460) als auch in der Literatur stellt sich das Altersrisiko als signifikant dar (Ancel und Bréart 2000, da Silva et al. 2003, Vaughan et al. 2014). Nach Adjustierung sank das Frühchenrisiko nach einer LEEP von dem 2,2- auf das 1,7fache.

Welches mütterliche Alter als gefährlich anzusehen ist, wurde in der Literatur mit verschiedenen Altersgrenzen untersucht. Neben den sehr jungen gelten auch ältere Schwangere als gefährdet (Ancel und Bréart 2000, da Silva et al. 2003, Vaughan et al. 2014). In unserer Arbeit wurde sich für oben genannte Altersgrenzen entschieden.

7. Schlussfolgerung

Die Frühgeburtlichkeit ist ein sehr komplexer Sachverhalt mit vielen verschiedenen, bekannten und noch unbekannten Einflüssen. Dies macht die Beantwortung der Frage schwierig, inwieweit die Schlingenkonisation einen Risikofaktor dafür darstellt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Frühgeburtenrate und des mittleren Geburtszeitpunktes zwischen Studien- und Kontrollgruppe nachweisen ließ; auch wenn die Frühgeburtlichkeit postoperativ höher als in der Allgemeinbevölkerung liegt. Die Schlingenkonisation scheint einen erhöhenden, aber nicht signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer zu haben - insbesondere in der Multivariatanalyse unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren. So relativierte sich der Einfluss einer vorangegangenen LEEP nach Adjustierung der gegenübergestellten Gruppen bezüglich Altersrisiko und Zervixinsuffizienz.

Das Outcome der Kinder (Geburtsgewicht, Rate an Mangelgeborenen) zeigte zwischen beiden Kollektiven ebenfalls keine signifikanten Diskrepanzen.

Betrachtet man den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf wiesen die Komplikationen allgemein in ihrer Häufigkeit keinen signifikanten Unterschied vor und nach der LEEP auf. Es fällt allerdings auf, dass die Zervixinsuffizienz im Studienkollektiv signifikant öfter auftrat.

Ebenso existiert eine signifikante Differenz hinsichtlich der Entbindungsart - so lag die operative Entbindungsrate in beiden Kollektiven zwar unter dem Anteil spontan-vaginaler Geburten, aber nach der LEEP deutlich höher als bei Geburten vor der LEEP.

Das individuelle Risiko lässt sich aus einer Studie nicht ableiten und daher ist es notwendig, jede Frau über die möglichen Risiken einer LEEP aufzuklären. Die Indikation für eine Schlingenkonisation sollte streng und nach Leitlinie gestellt werden. Die Regression der CIN ist in vielen Fällen möglich, weshalb die Notwendigkeit des operativen Eingriffes vor allem bei noch bestehendem Kinderwunsch abgewogen werden muss.

Außerdem ist der Frau ein ausreichend großer Abstand zwischen LEEP und nachfolgender Schwangerschaft nahezulegen, um eine Heilung des Gewebedefektes zu gewährleisten, auch wenn sich in unserer Studie kein direkter Zusammenhang zwischen dem Intervall und der Schwangerschaftsdauer erheben ließ.

Insgesamt schließen die Ergebnisse generelle Auswirkungen der Schlingenkonisation auf nachfolgende Graviditäten und Geburten nicht aus. Inwieweit die Schwangerschaftsdauer beeinflusst wird, sollte - auch im Rahmen zahlenmäßig größerer Studien - weiter untersucht werden.

Es existieren zahlreiche Analysen zum Thema Konisation und Frühgeburtslichkeit, die sehr unterschiedlich gestaltet sind und verschiedenste Ergebnisse erbringen. Insgesamt scheint das Risiko im Vergleich zur Messerkonisation nach einer Schlingenkonisation (LEEP) deutlich niedriger zu sein. Für die Schlingenmethode zeichnet die Literatur ein farbiges Bild in Bezug auf die Frühgeburtslichkeit. Die Frage nach dem Frühgeburtsrisiko lässt sich daraus nicht eindeutig beantworten. In Hinblick auf weitere Untersuchungen wäre ein noch detaillierterer Fragebogen hilfreich bzw. die Auswertung direkt anhand der Krankenakten zu erwägen, um ein möglichst genaues Profil erstellen zu können und Verfälschungen der Daten zu vermeiden. Außerdem wären die Randomisierung bezüglich einer Zervixinsuffizienz sowie eine sonografische Sicherung selbiger zu überdenken. Denn es stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit die Zervixinsuffizienz ein eigenständiger Risikofaktor oder doch Teil der Pathogenese einer Frühgeburt ist.

Die eigene Auswertung reiht sich ein in die Gruppe der Analysen, die in der Schlingenkonisation eher keinen Risikofaktor für eine Frühgeburt sehen.

Eine analoge Bildung der Vergleichsgruppe wie in der vorliegenden Untersuchung erscheint sinnvoll und empfehlenswert. Möglicherweise verbinden die konisierten Frauen bzw. an einer zervikalen Dysplasie erkrankten Patientinnen charakteristische Merkmale, die das Frühgeburtsrisiko unabhängig von dem operativen Eingriff erhöhen. Unterschiede zwischen unserem Kontrollkollektiv und der geburtshilflichen Allgemeinpopulation sind denkbar.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sørheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. 2005. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. Arch Gynecol Obstet, 272 (2):109-112.

AG-CPC. 2008. Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie der Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau. Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. in der DGGG. Stand: Juli 2008. <http://www.ag-cpc.de/media/empfehlungen.pdf>. Zugriff am 12.01.2012.

Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. 2005. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 121 (2):159-163.

Althuisius SM, Schornagel IJ, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. 2001. Loop electrosurgical excision procedure of the cervix and time of delivery in subsequent pregnancy. Int J Gynaecol Obstet, 72 (1):31-34.

Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, McGee JA, Hall JB, Higgins RV, Malone JM. 1994. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol, 52 (2):175-179.

Ancel PY, Bréart G. 2000. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. Der Gynäkologe, 33 (5):356-360.

Andía D, Mozo de Rosales F, Villasante A, Rivero B, Díez J, Pérez C. 2011. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet, 112 (3):225-228.

Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S, Cancer ICoESoC. 2007. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370 (9599):1609-1621.

Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. 2008. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 111 (1):167-177.

Armarnik S, Sheiner E, Piura B, Meirovitz M, Zlotnik A, Levy A. 2011. Obstetric outcome following cervical conization. *Arch Gynecol Obstet*, 283 (4):765-769.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). 2008. HPV-Infektion/präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer **015/027**. Zugriff am 10.01.2012.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). 2009. Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung (ACS). AWMF-Registernummer **015/069**. Zugriff am 18.01.2012.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). 2008. Indikationen zur Einweisung von Schwangeren in Krankenhäuser der adäquaten Versorgungsstufe. AWMF-Registernummer **024/001**. Zugriff am 18.01.2012.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). 2008. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. AWMF-Registernummer **032/033**. Zugriff am 28.12.2011.

Baer AN, Witter FR, Petri M. 2011. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 66 (10):639-653.

Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. 1996. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol*, 88 (6):933-938.

Baltzer J. 2001. Zervixkarzinom Diagnostische Verfahren und Therapie der Früh- und Vorstadien. *Der Onkologe*, 7 (8):827-841.

Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. 2008. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4 (Art No: CD006843).

Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. 2005. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*, 106 (1):181-189.

Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. 2007. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 110 (2 Pt 1):311-317.

Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. 1997. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 177 (4):723-730.

Berrington de González A, Sweetland S, Green J. 2004. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 90 (9):1787-1791.

Bitzer EM, Schneider A, Wenzlaff P, Hoyme UB, Siegmund-Schultze E. 2011. Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*, 108 (6):81-86.

Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M, Cuzick J, Castle PE, Schiller JT, Markowitz LE, Fisher WA, Canfell K, Denny LA, Franco EL, Steben M, Kane MA, Schiffman M, Meijer CJ, Sankaranarayanan R, Castellsague X, Kim JJ, Brotons M, Alemany L, Albero G, Diaz M, de Sanjose S. 2013. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 7:H1-31.

Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. 2009. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol*, 170 (11):1358-1364.

BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit. 2009a. BQS-Bundesauswertung 2008 Gynäkologische Operationen. Datenbankstand: März 2009. http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/gyn/buaw/bu_Gesamt_15n1-GYN-OP_2008.pdf. Zugriff am 12.01.2012.

BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit. 2009b. BQS-Bundesauswertung 2008 Geburtshilfe. Datenbankstand: März 2009. http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/buaw/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2008.pdf. Zugriff am 12.01.2012.

Breitenecker G. 2009. Cervical cancer screening: past--present--future. *Pathologe*, 30 Suppl 2:128-135.

Briese V. 1999. Amnioninfektionssyndrom. *Der Gynäkologe*, 32:507-511.

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. 2005. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*, 191 (2):182-192.

Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. 2007. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG*, 114 (1):70-80.

Bruinsma FJ, Quinn MA. 2011. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 118 (9):1031-1041.

Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. 2006. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 24 Suppl 3:S3/52-61.

Castro FA, Haimila K, Sareneva I, Schmitt M, Lorenzo J, Kunkel N, Kumar R, Försti A, Kjellberg L, Hallmans G, Lehtinen M, Hemminki K, Pawlita M. 2009. Association of HLA-DRB1, interleukin-6 and cyclin D1 polymorphisms with cervical cancer in the Swedish population--a candidate gene approach. *Int J Cancer*, 125 (8):1851-1858.

Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, Mol B, Norman JE, Robson S, Thornton S, Shennan A. 2011. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective [Abstract]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24 (2):330-336.

Chao AS, Chao A, Hsieh PC. 2008. Ultrasound assessment of cervical length in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 47 (3):291-295.

Cnattingius S. 2004. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*, 6 Suppl 2:S125-140.

Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CB. 2010. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *Eur J Cancer*, 46 (2):405-411.

Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA. 2013. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 122 (6):1154-1159.

Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, Group FSoCCS. 2003. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*, 326 (7392):733.

Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. 1998. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 178 (2):374-380.

Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. 2005. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol*, 22 (6):317-320.

Crane JM. 2003. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 102 (5 Pt 1):1058-1062.

Crane JM, Hutchens D. 2008. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31 (5):579-587.

da Silva AA, Simoes VM, Barbieri MA, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra LC, Alves MT. 2003. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 17 (4):332-339.

Daskalakis GJ. 2009. Prematurity prevention: the role of cerclage. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 21 (2):148-152.

Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. 2006. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 367 (9505):122-132.

Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. 2007a. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*, 335 (7609):31.

Davey E, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, D'Assuncao J, Richards A, Farnsworth A. 2007b. Cervical cytology reading times: a comparison between ThinPrep Imager and conventional methods. *Diagn Cytopathol*, 35 (9):550-554.

Dey P, Gibbs A, Arnold DF, Saleh N, Hirsch PJ, Woodman CB. 2002. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG*, 109 (4):381-385.

DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). 2010. Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. AWMF-Registernummer 015/029. Zugriff am 19.01.2012.

Dodd JM, Crowther CA. 2010. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health*, 1:73-84.

Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. 2003. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 157 (1):14-24.

Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G, Hrsg. 2003. Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Zweite Aufl. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG.

Fischer RL, Sveinbjornsson G, Hansen C. 2010. Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36 (5):613-617.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Group FMFSTS. 2007. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 357 (5):462-469.

Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, Sopracordevole F, Scirpa P, Catalano A, Caserta D, Gentile M, Schimberni M, Moscarini M. 2013. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 122 (2):145-149.

Frey HA, Stout MJ, Odibo AO, Stamilio DM, Cahill AG, Roehl KA, Macones GA. 2013. Risk of cesarean delivery after loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol*, 121 (1):39-45.

G-BA. 2011. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). *Bundesanzeiger* 124: 2894.

Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. 2009. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 (12):1140-1143.

Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, Walsh PM, Hungler MS. 2000. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 182 (3):516-520.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. 2000. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*, 342 (20):1500-1507.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371 (9606):75-84.

Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, González R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. 2005. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (2):350-359.

Gross G, Gissmann L, Hillemanns P, Ikenberg H, Kaufmann AM, Petry KU, Pfister H, Schneede P, Schneider A, Smola S, Forum fdH-M. 2010. Prevention of HPV-associated neoplasias by vaccination - short version of the German S3 (level 3) guideline. Dtsch Med Wochenschr, 135 (21):1083-1086.

Gunasekera PC, Phipps JH, Lewis BV. 1990. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN: a superior mode of treatment. Br J Obstet Gynaecol, 97 (11):995-998.

Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. 2009. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth, 9:8.

Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper AM, Jakobsson M. 2013. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. Obstet Gynecol, 121 (5):1063-1068.

Hillemanns P, Dannecker C. 2004. Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R, Hrsg. Manual Zervixkarzinom Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Dritte Aufl. München: Tumorzentrum und W. Zuckschwerdt Verlag, 15-21.

Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, Noorzai T, Diebold J, Thaler CJ, Hepp H. 2000. LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. Zentralbl Gynakol, 122 (1):35-42.

Hillemanns P. 2013. MEDIZINREPORT HPV-Impfstoff der Zweiten Generation: Gegen neun Virustypen gerichtet. Dtsch Arztebl 2013; 110(51-52): A-2479 / B-2183 / C-2102.

Himes KP, Simhan HN. 2007. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. Obstet Gynecol, 109 (2 Pt 1):314-319.

Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. 2008. Psychosocial stress and pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol, 51 (2):333-348.

Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, Weninger M, Nardi A, Langer M. 2001. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Arch Gynecol Obstet*, 265 (3):113-118.

Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V, Williams MA. 2007. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 135 (2):158-163.

Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, Sargent A, de Silva N, Wilson G, Anton J, Nichols T, Soldan K, Kitchener H, Collaborators SG. 2010. Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology in England. *Br J Cancer*, 103 (2):209-216.

Ikenberg H, Harlfinger W, Neis K, Jordan B, König J, Klug SJ. 2011. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology with computer-assistance: results of the Rhine-Saar-Study [Abstract vom Kongress EUROGIN 2011]. www.eurogin.com/2011/Eurogin-2011-Abstracts.pdf. Zugriff am 06.09.2012.

Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. 2009. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol*, 114 (3):504-510.

Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. 2014. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 289 (1):85-99.

Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM, Group FIaIS. 2012. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 344:e1401.

Kainz C, Gitsch G, Heinzl H, Breiteneker G. 1995. Incidence of cervical smears indicating dysplasia among Austrian women during the 1980s. *Br J Obstet Gynaecol*, 102 (7):541-544.

Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, Marlow N, Hüppi P, Buonocore G, Poets C, Simbruner G, Guimaraes H, Mader S, Merialdi M, Saugstad OD. 2010. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr*, 99 (11):1624-1629.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. 2006a. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 367 (9509):489-498.

Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Mitrou S, Koliopoulos G, Dalkalitsis N, Stamatopoulos P, Paraskevaïdis E. 2006b. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*, 32 (7):516-523.

Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. 2009. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem. *Rev Obstet Gynecol*, 2 (2):107-115.

Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J. 2010. Contemporary management of fibroids in pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*, 3 (1):20-27.

Leiman G, Harrison NA, Rubin A. 1980. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol*, 136 (1):14-18.

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. 2009. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*, 101 (23):1612-1623.

Lockwood CJ, Kuczynski E. 1999. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med*, 27 (1):5-20.

Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ, Wurscher M, Johnson LG, Galloway DA, Daling JR. 2007. Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*, 120 (3):650-655.

Mancuso MS, Owen J. 2009. Prevention of preterm birth based on a short cervix: cerclage. *Semin Perinatol*, 33 (5):325-333.

Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. 1994. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol*, 54 (2):175-179.

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL, Group CCCSTS. 2007. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*, 357 (16):1579-1588.

Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. 2009. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 101 (10):721-728.

Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. 1999. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (5 Pt 1):1216-1221.

Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, Kaufman JS, Eyster J, Holzman C, Culhane J, Elo I, Burke JG, O'Campo P. 2008. Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med*, 67 (8):1247-1257.

Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA, Study O. 2006. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*, 355 (18):1885-1894.

Mühlhäuser I, Filz M. 2008. Sonderbeilage: Screening auf Zervixkarzinom... Informationen zur Beratung von Frauen. *arznei-telgramm®*, 39 (3):29-38.

Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA, Group MC. 2008. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 372 (9656):2143-2151.

Nabet C, Lelong N, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. 2007. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *Eur J Epidemiol*, 22 (10):715-721.

Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. 2010. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol*, 21 (4):225-229.

Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. 2009. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 114 (6):1232-1238.

Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer S. 2007. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86 (5):596-603.

O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, Bsharat M, Creasy GW, Group PVGS. 2009. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34 (6):653-659.

Olive DL, Pritts EA. 2010. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med*, 28 (3):218-227.

Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. 2010. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG*, 117 (3):258-267.

Ostör AG. 1993. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 12 (2):186-192.

Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. 1993. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol*, 50 (1):84-88.

Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. 2012. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*, 119 (6):678-684.

Paraskevaidis E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, Plachouras N, Malamou-Mitsi V, Kitchener HC. 2002. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 102 (1):88-91.

Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantonio M. 1997. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol*, 177 (1):13-18.

Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. 1996. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49 (12):1373-1379.

Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, Group A. 2007. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*, 195 (11):1582-1589.

Poon LC, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaides KH. 2012. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG*, 119 (6):692-698.

Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Lüscher KP. 1997. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol*, 90 (6):978-982.

Reich O. 2005. [Is early first intercourse a risk factor for cervical cancer?]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 45 (4):251-256.

Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. 2009. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril*, 91 (5):1886-1894.

RKI, GEKID. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. Neunte Aufl. Berlin: Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 76-79.

Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. 2007. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 25 (1):21-39.

Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. 2007. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*, 335 (7609):28.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J, Group NTfCCsNW. 2010. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 11 (3):249-257.

Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. 2004. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*, 291 (17):2100-2106.

Saidi MH, Setzler FD, Sadler RK, Farhart SA, Akright BD. 1994. Comparison of office loop electrosurgical conization and cold knife conization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1 (2):135-139.

Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. 2005. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 105 (2):325-332.

Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Guarisi R, Derchain SF, Roteli-Martins C, Naud P, Erzen M, Branca M, Tatti S, de Matos JC, Gontijo R, Maeda MY, Lima T, Costa S, Syrjänen S, Syrjänen K. 2009. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. *Sex Transm Dis*, 36 (4):241-248.

Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G, Group E. 2004. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health*, 58 (5):395-401.

Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. 2011. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. *Hum Reprod*, 26 (2):442-450.

Schenk U, von Karsa L. 2000. Cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Cancer*, 36 (17):6.

Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370 (9590):890-907.

Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, Goffinet F. 2006. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 194 (1):138-143.

Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I. 2001. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Der Onkologe*, 7 (8):814 - 826.

Schroeder CA. 1998. Bed rest in complicated pregnancy: a critical analysis. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 23 (1):45-49.

Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. 2009. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 (5):423-427.

Simcox R, Shennan A. 2007. Cervical cerclage in the prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (5):831-842.

Sjøgberg K, Vistad I, Myhr S, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, Nygård G, Hole S, Tanbo T. 2007. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86 (4):423-428.

Slattery MM, Morrison JJ. 2002. Preterm delivery. *Lancet*, 360 (9344):1489-1497.

Smaill F. 2007. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (3):439-450.

Smith GN, Guo Y, Wen SW, Walker MC, Group CPLNT. 2010. Secondary analysis of the use of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 203 (6):565.e561-566.

Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, Bosch FX, Walboomers JM, Peeling RW. 2002a. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*, 185 (3):324-331.

Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Franceschi S, Ashley R, Group IAFRoCIMCCS. 2002b. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 94 (21):1604-1613.

Stanley M. 2010. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*, 117 (2 Suppl):S5-10.

Stock S, Norman J. 2010. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15 (6):336-341.

Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. 2000. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol*, 96 (5 Pt 1):657-660.

Sutthichon P, Kietpeerakool C. 2009. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: a review of 857 consecutive cases. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10 (3):351-354.

Tan L, Pepra E, Haloob RK. 2004. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynaecol*, 24 (1):25-27.

To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH, Group FMFSTS. 2004. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*, 363 (9424):1849-1853.

Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. 2003. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (6):552-555.

van de Vijver A, Poppe W, Verguts J, Arbyn M. 2010. Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *BJOG*, 117 (3):268-273.

Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P. 2012. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 162 (1):16-20.

Vaughan DA, Cleary BJ, Murphy DJ. 2014. Delivery outcomes for nulliparous women at the extremes of maternal age - a cohort study. *BJOG*, 121 (3):261-268.

Voigt M, Olbertz D, Fusch C, Krafczyk D, Briesse V, Schneider KT. 2008. The influence of previous pregnancy terminations, miscarriages and still-births on the incidence of babies with low birth weight and premature births as well as a somatic classification of newborns. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 212 (1):5-12.

Voigt M, Briesse V, Pietzner V, Kirchengast S, Schneider KT, Straube S, Jorch G. 2009. Evaluation of maternal parameters as risk factors for premature birth (individual and combined effects). *Z Geburtshilfe Neonatol*, 213 (4):138-146.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189 (1):12-19.

Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG, Network NloCHaHDMFMU. 2006. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*, 195 (3):633-642.

Warren JE, Silver RM. 2009. Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin Perinatol*, 33 (5):308-311.

Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. 2009. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 201 (4):372.e371-375.

Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. 2010. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 115 (3):605-608.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. 2006. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 354 (25):2645-2654.

Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, Thorp JM. 2004. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 160 (2):118-125.

Zahn V. 1978. Physiology of uterine contractions [Abstract]. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 182 (4):363-368.

9. Anhang

9.1. Fragebogen

FRAGEBOGEN: Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt bei vorangegangener Schlingenkonisation (LEEP)



Universitätsklinikum
Jena

Ziel der Befragung ist es, die Komplikationen während der Schwangerschaft und bei der Geburt zu erfassen, wenn Sie irgendwann vor der Schwangerschaft eine Schlingenkonisation = LEEP (Konisation = kegelförmige Gewebeentnahme aus dem Gebärmutterhals) hatten.

Deshalb bitte ich Sie, den Fragebogen über Schwangerschaftsverlauf, Geburt, mögliche Komplikationen usw. wahrheitsgemäß auszufüllen.

Name, Vorname				
Geburtsdatum				
Allgemeine Informationen				
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Myome an Gebärmutter <input type="checkbox"/> Myomentfernung <input type="checkbox"/> künstliche Befruchtung/Sterilitätsbehandlung (betreffende Schwangerschaft mit kB kennzeichnen)				
Schwangerschaften vor LEEP (kegelförmige Gewebeentnahme am Gebärmutterhals mit einer Schlinge)				
Schwangerschaften Anzahl: _____	1 Geburtstermin ____. ____.	2 Geburtstermin ____. ____.	3 Geburtstermin ____. ____.	4 Geburtstermin ____. ____.
Komplikationen:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn ja, welche?				
Fehlgeburt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geburtsstillstand	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entbindungsmodus vor LEEP				
-Spontane (normale) Entbindung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Zange	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Saugglocke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Kaiserschnitt	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?	<input type="checkbox"/> Warum?
vorzeitige Wehentätigkeit	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Frühgeburten vor LEEP (vor 37. Schwangerschaftswoche geboren oder bei Geburt leichter als 2500g)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Rauchen während Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Schwangerschaften nach LEEP (kegelförmige Gewebeentnahme am Gebärmutterhals mit einer Schlinge)

	1 Geburtstermin ____. ____.	2 Geburtstermin ____. ____.	3 Geburtstermin ____. ____.	4 Geburtstermin ____. ____.
Schwangerschaften Anzahl: ____				
Komplikationen: Wenn ja, welche? Fehlgeburt Blutung Geburtsstillstand _____ _____	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____ <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____ <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____ <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____ <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Zervixinsuffizienz (ZI) (Schwäche des Gebärmutterhalses)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
ZI in _____	_____ Schwanger- schaftswoche	_____ Schwanger- schaftswoche	_____ Schwanger- schaftswoche	_____ Schwanger- schaftswoche
Therapie der ZI _____	_____	_____	_____	_____
Entbindungsmodus nach LEEP -Spontane (normale) Entbindung -Zange -Saugglocke -Kaiserschnitt	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Warum? _____
vorzeitige Wehentätigkeit	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Geschlechtsinfektion während Schwangerschaft (z.B. Chlamydien)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche? _____ _____	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche? _____ _____	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche? _____ _____	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche? _____ _____
Rauchen während Schwangerschaft	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Schwangerschafts-woche der Geburt (z. B. 40. SSW)	<input type="radio"/> zum errechneten Termin oder _____ Wochen früher (____. SSW)	<input type="radio"/> zum errechneten Termin oder _____ Wochen früher (____. SSW)	<input type="radio"/> zum errechneten Termin oder _____ Wochen früher (____. SSW)	<input type="radio"/> zum errechneten Termin oder _____ Wochen früher (____. SSW)
Geburtsgewicht des Kindes	_____ g	_____ g	_____ g	_____ g
Entbindungsort				

9.2. Ausführliche Tabellen zum Material-, Ergebnis-, Diskussionsteil

Tabelle Anhang 1 Nummer der Graviddität in der erhobenen Schwangerschaft

Gravida	Studiengruppe (N=66)		Kontrollgruppe (N=122)	
Erstgravida	34	51,5 %	41	33,6 %
Zweitgravida	16	24,2 %	52	42,6 %
Drittgravida	6	9,1 %	17	13,9 %
Viertgravida	4	6,1 %	8	6,6 %
Fünftgravida	6	9,1 %	0	0,0 %
Sechstgravida	0	0,0 %	2	1,6 %
Siebtgravida	0	0,0 %	1	0,8 %
Neuntgravida	0	0,0 %	1	0,8 %
Exakte, 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test p=0,149				

Tabelle Anhang 2 Nummer des Partus in der erhobenen Schwangerschaft

Para	Studiengruppe (N=66)		Kontrollgruppe (N=122)	
Erstpara	42	63,6 %	52	42,6 %
Zweitpara	19	28,8 %	60	49,2 %
Drittpara	3	4,5 %	7	5,7 %
Viertpara	2	3,0 %	1	0,8 %
Fünftpara	0	0,0 %	1	0,8 %
Achtpara	0	0,0 %	1	0,8 %
Exakte, 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test p=0,013				

Tabelle Anhang 3 Raucherstatus bei Operation und in der Schwangerschaft (Studiengruppe, N=65)

Studiengruppe		Rauchen zum OP-Zeitpunkt	
		Nein	Ja
Rauchen während der Schwangerschaft	Nein	30	23
	Ja	1	11
Exakte, 2-seitige Signifikanz nach McNemar-Test p<0,001 (für N=65)			

Tabelle Anhang 4 Raucherstatus bei Operation und in der Schwangerschaft
(Kontrollgruppe, N=102)

Kontrollgruppe		Rauchen zum OP-Zeitpunkt	
		Nein	Ja
Rauchen während der Schwangerschaft	Nein	55	18
	Ja	1	28
Exakte, 2-seitige Signifikanz nach McNemar-Test $p < 0,001$ (für N=102)			

Tabelle Anhang 5 Mittelwert bzw. Median der Konustiefe

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-bereich
Reifgeborene	1,298	0,4427	1,3	0,6
Frühgeborene	1,043	0,5287	1,2	0,8
Exakte, 2-seitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test $p = 0,270$				

9.3. Lebenslauf

9.4. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Runnebaum, dem ärztlichen Direktor der Frauenklinik Jena, der mich als mein Doktorvater bei der Vermittlung eines neuen Betreuers nach dem Weggang von Herrn OA Dr. med. Herrmann unterstützte.

Für die Überlassung des Themas sowie seine stets freundliche und schnelle Hilfe bis zu seinem Klinikwechsel möchte ich mich bei Herrn OA Dr. med. Herrmann bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau OÄ Dr. med. Scheungraber. Sie hat die weitere Betreuung übernommen, sodass mir eine Fertigstellung meiner Promotion ermöglicht wurde. Ich danke ihr für ihre sehr freundliche, fachlich-klinische Unterstützung. Mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik stand sie mir stets bei der wissenschaftlichen Arbeit engagiert zur Seite.

Für die statistischen Hinweise und unterstützenden Ratschläge bei der Nutzung von SPSS danke ich Frau Dr. Hoyer, Herrn Dr. Lehmann und Herrn Dr. Michels.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Kirsten aus dem Archiv der Frauenklinik und den Schwestern der Poliklinik für die freundliche Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Beschaffung der Patientenakten bedanken.

Außerdem danke ich meinen Eltern, Ines und Bernd Skusa, für die liebevolle moralische Unterstützung und die hilfreichen Anregungen beim Korrekturlesen.

Meiner Familie gilt der Dank für die Abwechslung zu Hause, um neue Kraft zu schöpfen.

9.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

1. Meine Betreuerin Frau OÄ Dr. med. Cornelia Scheungraber bei wissenschaftlichen und klinischen Fragen
2. Mein Betreuer Herr OA Dr. med. Jörg Herrmann bei der Planung der Arbeit und organisatorischen Fragen
3. Herr Dr. Wolfgang Michels bei Fragen zur Nutzung von SPSS
4. Herr Dr. Thomas Lehmann und Frau Dr. Heike Hoyer bei statistischen Fragen

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Meerane, 30. April 2014

Unterschrift: